

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

參加國際細胞治療協會舉辦「第 14
屆國際體細胞治療年度研習暨全球
管理法規展望會議（14th 14th ISCT
2008 Annual Meeting and Post
Conference Workshop GLOBAL
REGULATORY PERSPECTIVES）」

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 97 年 05 月 16 日至 05 月 23 日

報告日期：中華民國 97 年 08 月 18 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、人體細胞組織產品管理最新發展-----	5
貳、歐盟與德國人體細胞組織產品法規現況-----	10
參、澳洲人體細胞組織產品管理現況-----	25
肆、新加坡與日本細胞治療管理現況-----	35
四、心得與建議-----	48

一、目的

體細胞治療產品已成為歐美先進國家新興生物科技產品之重要發展項目，全美迄今已有超過 2000 種產品正在進行上市前臨床試驗評估，因此美國、澳洲、加拿大與歐盟等國家衛生管理或檢定機構，皆已開始建構體細胞治療產品的管理架構。本次出國研習即以參加國際細胞治療協會（International Society for Cell Therapy, ISCT）舉辦之 2008 年第 14 屆年度研習會議（14th ISCT 2008 Annual Meeting）與全球管理法規展望會議（ISCT 2008 Post Conference Workshop GLOBAL REGULATORY PERSPECTIVES），並學習世界先進國家對移植用人體細胞組織（human cells and tissues for transplantation, HCTT）及細胞治療（cell therapies）、組織工程產品（tissue engineered products）等人體細胞組織物（human cell and tissue-based products, HCTPs）的最新管理法規與建置現況為目的，以作為我國於 2002 年公告「人體細胞組織優良操作規範」、2005 年起配合醫事處執行體細胞治療人體試驗案 GTP 訪查，並預定 2008 年起執行人體器官保存庫設置登記作業之行政管理參考，並嘗試藉參與此次研習機會，建立與德國 PEI 澳洲 TGA 新加坡 HAS 等國家管理機構，在人體細胞組織產品輸入管理方面之溝通管道。本次參加該研習，除於大會發表本局近三年來執行 GTP 訪查作業成果之壁報論文乙篇外，另獲大會邀請於全球管理法規展望會議之第一段「新興區域管理規範會議（Session I: Emerging Regulatory Environments）」中，演講有關我國人體細胞組織產品管理概況。

二、行程與工作紀要

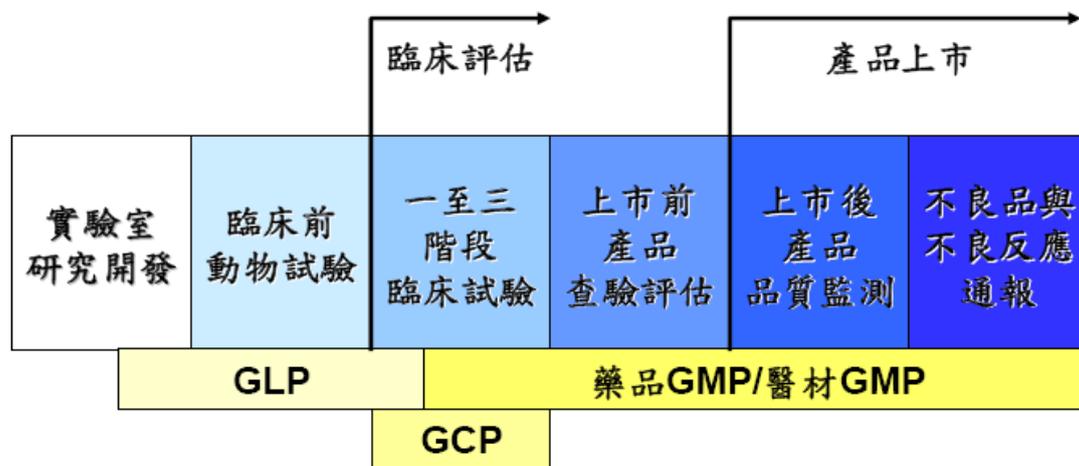
日期	工作記要
五月十六日	啓程（台北→洛杉磯）
五月十七日	抵美（洛杉磯→邁阿密）
五月十八日	參加研習
五月十九日	參加研習、發表壁報論文
五月二十日	參加研習
五月二十一日	參加全球展望會議、發表演講
五月二十二日	返程（邁阿密→洛杉磯）
五月二十三日	抵台（洛杉磯→台北）

三、會議內容重點

壹、人體細胞組織產品管理最新發展（參考自 Dr. Der-Yuan Wang 演講資料）

傳統醫療用藥物（侷限在西藥的範圍，不含中草藥），可簡單區分為藥品與醫療器材，其中，藥品包含生物藥品，醫療器材則包含體外診斷試劑，此外，隨者醫藥科技的發展，近來亦有結合藥品與醫療器材的複合性產品問世。

傳統醫療用藥物伴隨人類醫療歷史的演進，已發展相當長的時間，因此相關管理機制業已發展成熟，在世界各國的衛生管理機關中，對於這些產品已開發出一套完整而綿密的管制措施，包含臨床前動物試驗、多階段人體試驗、上市前產品查驗登記檢驗以及上市後產品監測與不良品/不良反應通報等（如下圖），此外，亦透過優良實驗室操作規範（good laboratory practice, GLP）、優良臨床試驗規範（good clinical practice, GCP）、優良製造規範（good manufacture practice,

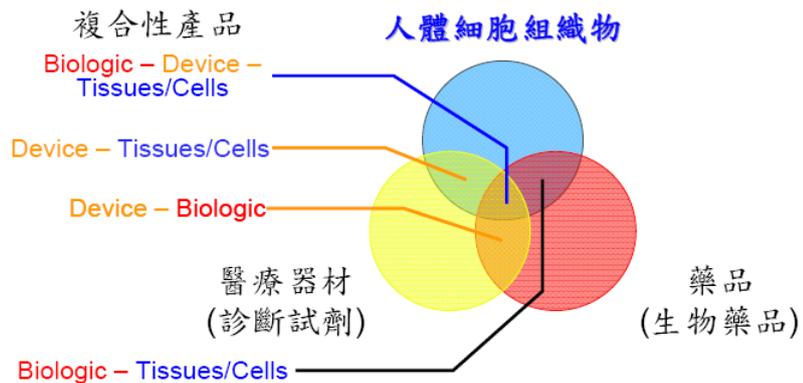


GMP) 等程序管制措施，確保這些藥品與醫療器材的品質能在每一製造批次間

都維持良好的一致性。

結合再生醫學、幹細胞研究與組織工程產品發展，移植用人體細胞組織（human cells and tissues for transplantation, HCTT）已成為醫療健康產品之一新興且特殊之類別，雖然目前許多特定人體細胞與組織已流通全球各地，然而在全球許多國家或地區，對於使用與管理 HCTT 仍無適當之立法或管理機制，導致散布人類傳染病之風險居高不下。因此，為避免因使用 HCTT 而感染人類傳染病，必須透過國家衛生主管機關的監督，並建立適當品質管理系統來確保移植用人體細胞組織的使用安全，而發展全球化警戒與監視系統更成為確保相關作業安全品質最佳化之基礎。而若從藥物安全與藥物管理的角度來看，原本二元化藥品與醫療器材的管理體系，即將（已）變革為藥品、醫療器材及人體細胞組織產品

三元化管理體系的架構，且其中尚包含結合其中任二者、或結合藥品、醫療器材及人體細胞組織三者合一的複合性組織工程產品（如右圖所示）。



從人體細胞組織目前結合幹細胞技術、再生醫學研究的衍生產品發展來看，人體細胞組織產品簡單自移植用組織、細胞，複雜到細胞組織結合基質構成組織工程產品，變異性極大，更顯示其使用風險隨產品之不同而亦有很大的差異。從風險控管角度來看，可將風險大致區分為三類，第一類為來自捐贈者之人

類傳染病的風險，第二類為處理細胞組織過程時，遭微生物污染的風險，第三類則為處理完成之細胞組織貯存或運送時，破壞產品完整性或效用的風險（如下

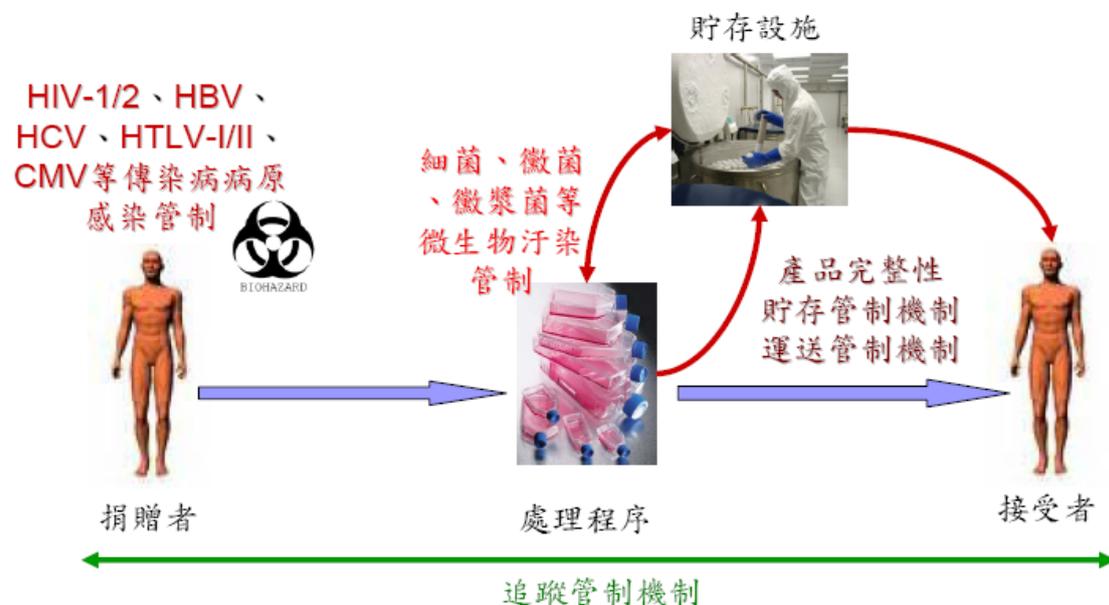


圖)。基於前述風險分析，必須採取適當管制措施，以確保使用人體細胞組織產品之安全。

基於上述風險管理需求，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）分別在 2004 年與 2006 年召開全球諮詢會議（Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation），討論 HCTT 相關議題並尋求建立全球化整合的管理共識，在二次會議後提出 Aide-Memoire for National Health Authorities 及 Aide-Memoire on Key Safety Requirements for Essential Minimally Processed Human Cells and Tissues for Transplantation 二份備忘錄，其中 Key Safety Requirements for Essential Minimally Processed Human Cells and Tissues for Transplantation 的內容包含品質管理系統（Quality Management

System)、移植風險:利益評估 (Risk:Benefit Assessment) 與產品品質與安全指引 (Product Quality and Safety Guidelines), 而產品品質與安全指引更包括了摘取合法性 (Legitimacy of procurement)、捐贈者選擇 (Donor Selection)、捐贈者污染管制 (Donor Contamination Control)、回復與處理 (Retrieval and Processing)、貯存、包裝與標示 (Storage, Packaging and Labeling) 等部分, 此外, 該 Requirements 亦針對冷凍骨與肌腱 (Frozen bone or tendon)、凍乾骨 (Freeze-dried bone)、人體皮膚 (Human skin)、人體羊膜 (Human amniotic membrane)、冷凍保存心瓣膜/血管段 (Cryopreserved cardiac valves/vascular segments)、人體眼角膜 (Human cornea)、新鮮血液幹細胞 (Fresh haematopoietic stem cells)、冷凍保存臍帶血幹細胞 (Cryopreserved cord blood stem cells) 等各類 HCTT 提出相關之特殊指引。

因此, 自美國 CBER/FDA 於 1993 年開始進行人體細胞組織的管理研究起迄今, 可發現人體細胞組織物全球管理趨勢, 大體依循產品風險高低採取分級分類管理之模式。其中低風險的產品包含移植用人體器官、組織、細胞等, 採取源頭管制方式, 透過經註冊、認證之人體組織庫 (Human Tissue Banks) 供應安全無虞之人體器官、組織、細胞; 而高風險的產品包含經培養、活化之細胞治療產品、含有修飾基因之細胞治療產品、基因治療產品、複合性產品、組織工程產品等, 世界各國衛生管理機構多嘗試在符合人體細胞組織物管理特殊要求的條件下, 此取納入既有之藥物管理機制, 其中細胞治療與基因治療產品, 多歸類為生物藥品管理, 組織工程產品多以含有人體組織成分之醫療器材管理。截至 2008

年 6 月止，概觀人體細胞組織產品全球的管理發展近況，大略可分為三種不同的進度，其中進展最快的就屬美國，已於 2005 年正式實施新管理制度。而在進度中等的，又可再分為如德國、英國等部分歐盟會員國，已建置新管理制度，且已實施人體器官保存庫登記查核作業與核准細胞治療的臨床研究，以及如澳洲、加拿大、台灣等國家，尚在檢討研擬新管理制度，但因應實際管理需求，即將開始實施人體器官保存庫登記查核作業。進度最慢的如日本、新加坡、泰國等，剛剛開始進行人體細胞組織產品的管理研究。本報告後續內容，即將針對歐盟、澳洲與日本、新加坡等國家之發展現況，進行說明。

貳、歐盟與德國人體細胞組織產品法規現況（參考自 **Paul K. Williamson. M.D.**及 **Dr. Ralf Sanzenbacher** 演講資料）

● 歐盟管理結構

一、歐盟執委會－歐盟之行政部門（European Commission - executive Branch）：

為歐盟之管理實體（Executive Body），由歐洲共同體委員－即會員國代表（Representing Member States）組成，並遴選主席。

二、歐洲議會－歐盟之立法部門（European Parliament - Legislative Branch）：為

歐盟之立法實體（Legislative Body），由歐洲議會 785 位委員經選舉輪流出任，任其 5 年。

三、歐洲醫藥品評估管理局（European Medicines Evaluation Agency, EMEA）：係

歐盟專責醫藥品評估與核發許可之機構，其經歐洲議會立法，並由歐盟執委會核准設立。

四、國家主管機關（National Competent Authorities, NCA）：歐盟會員國國內專責

醫藥品評估與核發許可之機構。

● 歐盟移植用人體細胞組織的管理架構

歐洲等先進國家對於醫療用途人體細胞組織物的管理，歐洲議會與歐洲理事會（The European Parliament and of the Council）於 2004 年發佈用於人體醫療

用途之人體組織與細胞標準指令 (Directive 2004/23/EC of The European Parliament and of The Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells)，對於機構的監督與管理機制、人體細胞與組織其捐贈、摘取、檢驗、處理、保存與配送相關之品質與最低安全性都有規定，歐盟並在 2006 年 2 月公告與捐贈、獲得、檢驗人體組織細胞有關之技術基準執行指令 (Implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells)，要求各會員國必須於 2006 年 11 月前，依據該指引完成各國國內相關立法工作。例如英國衛生部即於 2004 年公告人體組織法案 (Human Tissue Act)，以因應人體器官組織管理需求。

歐盟人體醫療用途之人體組織與細胞標準指令的主要內容，在建置人體組織細胞的捐贈、摘取、檢驗、保存、處理、貯存與運送之作業標準，其範圍涵蓋人體組織細胞，包括來自周邊血液、臍帶血液與骨髓之血液幹細胞、包含精卵之生殖細胞、胎兒組織與細胞 (fetal tissues and cells)、成體幹細胞 (adult stem cells) 以及胚胎幹細胞 (embryonic stem cells)。至於在同一次手術中用於自體移植的組織細胞、血液與血液成分物、與在捐贈者體內功能相同之移植用器官或部分器官，以及除臨床試驗外用於研究之人體細胞組織等，皆不受該指令之管轄。

而該指令亦詳細說明捐贈者應施與篩檢之項目，對於所有人體細胞組織產

品，皆須進行抗愛滋病抗體（Anti-HIV-1 與 Anti-HIV-1）、B 型肝炎表面抗原與抗 B 型肝炎核心抗體（HBsAg 與 Anti-HBc）、抗 C 型肝炎抗體（Anti-HCV-Ab）與梅毒的血清免疫學檢驗，此外，亦須針對人體細胞組織之性質，再行加做如 Rh 因子（RhD）、組織相容性抗原（histocompatibility antigen, HLA）、CMV、弓漿蟲病（toxoplasma）、EB 病毒（Epstein Barr virus, EBV）、*Trupanosoma cruzi* 等檢驗項目。

歐盟指令亦賦予會員國將可對從事人體細胞組織產品相關機構進行查核的權利，但與美國 CBER/FDA 執行方式不同，歐盟國家多以授權民間發證機構（Notified Body）與認證組織（Accreditation Organization）來執行相關認證評鑑事務，但就德國、英國等目前已在執行 2004/23/EC 指令的會員國，針對其國內移植用人體細胞組織的管理，仍以其聯邦血清疫苗管理局 Paul-Ehrlich-Institut（PEI、德國）與人體組織管理局 Human Tissue Authority（HTA、英國）等國家主管機關（National Competent Authorities），作為人體器官保存庫登記、查核與驗證之主管機關。

然而前述有關移植用人體細胞組織的管理模式，仍無法涵蓋高階之組織工程與細胞治療等尖端醫療藥物產品的管理，因此歐洲議會與理事會，仍持續針對此類新興生醫產品，進行管理研究，至 2007 年已有初步成果。

因此，對人體細胞組織產品而言，歐盟預計採取的管理模式實質上與美國

CBER/FDA 採取的方法雷同，皆已分級分類的方式進行管理，低風險性的移植用人體細胞組織，以人體器官保存庫或組織庫登記認證的方式，管理執行摘取、篩檢、處理、檢驗、貯存、運送人體細胞組織等作業的機構，而非針對人體細胞組織進行管理。至於高風險性的細胞治療、基因治療與組織工程產品，則回歸到既有的藥物管理機制中，但增加對人體細胞組織的特殊規定。

- **有關細胞治療的關鍵歐盟文件（Key EU Documents for Cellular Therapies）**

- 有關組織收集、處理與貯存部分為 2004/23/EC 指令。
- 有關人體組織機構設施許可部分為 2006/17/EC 與 2006/86/EC 指令。
- 現行細胞治療法定架構部分為 2003/63/EC 指令。
- 未來包含組織工程產品在內之細胞治療法定架構部分為 1394/2007 指令。
- 細胞治療關鍵指引文件為 EMEA/CHMP/410869/2006 人體細胞為基礎藥物產品指引（Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products）。

- **尖端醫療藥物產品（Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP）**

歐盟有關尖端醫療藥物產品管理的立法歷程，概述如后：

- 歐洲議會與理事會於 2001 年公佈的 2001/83/EC 指令，尚未涵蓋尖端醫療藥物產品。

- 歐洲議會與理事會於 2003 年公佈的 2003/63/EC 指令，首次針對 2001/83/EC 該指令附錄一第四部分（Part IV of Annex 1）有關需執行臨床試驗的內容，略為提及尖端醫療醫藥物產產品。但僅止於尖端醫療藥品的發展，且尚未將組織工程產品（Tissue-Engineered Products, TEP's）納入其中。此即為目前歐盟有關尖端醫療藥物產品的管理實況。
- 歐洲議會與理事會於 2007 年 11 月 13 日批准並發佈 1394/2007/EC 管理規範，正式將尖端醫療藥物產品納入管理體系之中，且包含組織工程產品在內。該規範將於 2009 年 12 月 30 日正式生效。

1394/2007/EC 管理規範正式定義尖端醫療藥物產品包含三大類產品，第一類為基因治療藥物產品（Gene Therapy Medicinal Products），已在 2001/83/EC 指令附錄第四部分中定義，並於 2003/63/EC 指令中納入臨床試驗管理。第二類為體細胞治療產品（Somatic Cell Therapy Products），亦已在 2001/83/EC 指令附錄第四部分中定義，並於 2003/63/EC 指令中納入臨床試驗管理。第三類為組織工程產品（Tissue Engineered Products），其含有設計過之細胞或組織，或由設計過之細胞或組織組成，用於人體以再生、修復、置換人體組織。因此，組織工程產品可能包含人體或動物或二者之細胞或組織，其亦可由活的或死的細胞組織所構成，或與其他新增物質（如基質、生物分子、或化學物質）相結合。

- **歐盟 1394/2007/EC 尖端醫療藥物產品管理規範暨 2001/83/EC 指令與**

726/2004 管理規範修正 (REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004)

一、基本原理 (Rationale)。

- 複雜的製造流程。
- 區隔體細胞治療產品與組織工程產品。
- 管理與科學專家技術。
- 需要針對效用、安全性、上市後監視試驗，以及風險評估與追溯。

二、整合的管理架構 (A Harmonized Regulatory Framework)

此部分內容包含以下敘述：

- 定義 (Definition)。
- 將組織工程產品整合其中 (Incorporate TEP's)。
- 依據歐盟集中化審查程序核准 (Approval decisions based upon a centralized procedure)。
- 成立尖端醫療委員會 (Committee for Advanced Therapies, CAT)。

◆ 尖端醫療委員會現正撰寫在歐洲醫藥管理局人用醫藥產品委員會
(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 尖端醫
療藥物產品最終核准程序中有關品質、安全、效用的草案意見。

- 有關複合性尖端醫療藥物產品的規定 (Combined ATMP's)。
 - 對中小型生技企業的鼓勵措施 (Incentive for small and medium-size enterprises (SME))。
 - 有關倫理方面的觀點 (Ethical aspects)。
 - 有關藥物主動監視的措施 (Pharmacovigilance, PhV)。
 - 須建立風險管理系統 (Risk Management System)。
 - 須建立追溯機制：上市許可證持有者 (Marketing Authorization Holder, MAH) 與使用機構皆須建立追蹤程序 (Traceability: MAH and the institution where the product is administered)。
 - 有關緊急醫療需求的過渡性權宜措施 (Transitional provisions)。
- **移植至人體內細胞的命運 (The Fate of a Transplanted Cell)**

當人體細胞組織被移植至接受者體內後，其在人體中所產生之作用機轉與傳統小分子藥物進入人體後之變化差異頗大，因此歐盟議會與理事會表示對於細胞治療與組織工程等尖端醫療藥物產品，EMA 審查人員必須從細胞進入體內後

之移動 (migration)、擴張 (expansion)、駐在組織處所 (tissue residence)、與接受者器官組織整合 (integration into organs and tissues)、劑量與安全之反應 (dose-response versus safety)、生成營養因子 (production of trophic factors)、異位 (多族系) 分化 (heterotopic differentiation ~ multiple lineages) 及回饋反應 (feedback loops) 等方面進行評估。

- **尖端醫療藥物產品之產品特徵概要 (Product Characterization Scheme)**

評估尖端醫療藥物產品的產品特徵概要時，有些因子如組織來源 (tissue source)、同時使用之基質、生物活性分子與最終產品之包覆 (concurrent use of matrices, scaffolding, biological active molecules, membrane in the final products) 等須被優先考量。

此外，所謂之特徵，係指被移殖入人體內之細胞產品其預期的活性與功能，包含生物化學活性 (biochemical action)、免疫作用 (immunological action)、代謝作用 (metabolic action) 與受損組織的替代構造 (structural replacement of damaged tissue)。而可用以評估前述特徵的類別，包括細胞組織的型態 (morphology)、核型 (Karyotype)、免疫標誌 (immunological markers) 及代謝或合成產物 (metabolic or synthetic products)。

- **尖端醫療藥物產品之批次間與自捐贈者製接受者之可比較性 (Comparability, Lot-to-Lot and Donor-to-Host)**

有關尖端醫療藥物產品之批次間可比較性以及自捐贈者至接受者可比較性，應提供數據證明原型細胞產品的特徵與行為在歷經產品製程開發後仍能維持 (Data on the behavior and characteristics of the prototypes need to be retained throughout process development)，且相關特徵須能足以說明其在早期研發批次與後期量產規模批次間之一致性 (Characterization should be complete enough to demonstrate consistency among batches both early and late in development to commercial scale manufacturing)。此一部分亦可參考 ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process 有關物理化學特性 (physiochemical properties)、生物活性 (biological activity)、免疫化學特性 (immunochemical properties)、純度、不純物與污染物 (purity, impurities, contaminants)、放行規格 (release specification) 及安定性 (stability) 的規定。

- **細胞產品的效價 (Potency of Cellular Products)**

尖端醫療藥物產品效價試驗往往難以使用傳統藥物分析模式進行評估，因此歐盟規範建議評估時，需參考下列因素：

- 在適當的疾病動物模式中的移植入細胞活性 (Activity of implanted cells in relevant disease-based animal models)。
- 基於動物試驗模式經驗選定的植入人體細胞劑量 (Scaling of cell dose to

humans based on animal models)。

- 植入患者體內的活細胞比例 (Fraction of viable cells implanted into a patient)。
- 單位組織的生物活性分子分泌量或功能性試驗 (Secretion of biologically active molecules per tissue mass or functional assay)。

- **優良操作規範 (Good Manufacturing Practices)**

爲了確保尖端醫療藥物產品的一致性，GMP 的設計應經確效 (be validated)，並考慮以下特殊規定：

- 製造區域與組織摘取與收集設施兼具備物理區隔 (Manufacturing area physically separated from tissue collection and procurement facility)。
- 避免收集材料 (組織細胞) 間的交叉汙染 (Avoidance of cross-contamination with collected materials)。
- 無菌作業狀況需合適且經確效 (Aseptic conditions should be should be suitable and validated)。
- 特殊產品專用與一次性使用設備 (Dedicated product-specific and single-use equipment)。
- 製造過程中處理細胞的特徵 (Characterization of manipulation of cells

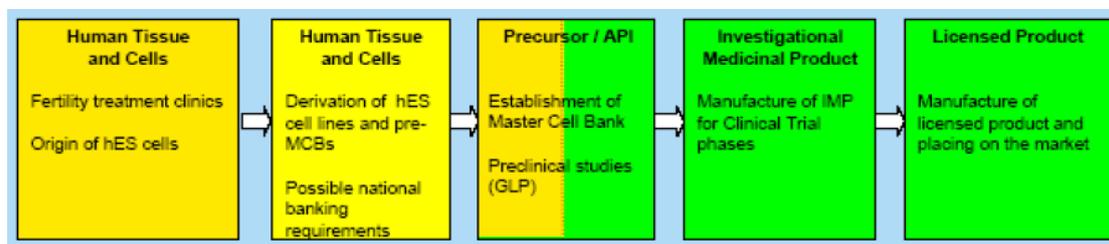
during manufacturing process)。

- 運送與貯存狀況及其相關材料的特徵 (Characterization of transportation and storage conditions and associated materials)。

- **人體組織機構登記作業 (Registration of Tissue Establishments)**

有關尖端醫療藥物產品的原料 ~ 人體細胞組織的管理，係結合歐洲議會與執行委員會 2004/23/EC、2006/17/EC 及 2006/86/EC 指令的規定，由歐盟成員國之國家能力主管機關 (NCA) 或其授權之民間發證機構 (Notified Body) 辦理相關登記與查核工作。其中 2004/23/EC 指令規範了有關細胞組織的品質與安全標準，而有關履行指令內容，即人體組織機構的設施許可，則在 2006/17/EC 指令規範了有關捐贈、摘取與檢驗部分，2006/86/EC 指令規範了有關人體細胞組織機構的處理標準。

自人體組織來源摘取至尖端醫療藥物產品上市的完整程序可參見下圖的流



程說明。

另外，在歐盟的體系裡，要求執行相關業務機構需有具有負責藥物發展或藥物主動監視專業背景之 Qualified Person，Qualified Person 在許可證持有機構

(MHA) 為長期不更換且持續處理相關業務的人員，其需接受 MHA 相關領域訓練，且和各會員國 NCA 或歐盟 EMEA 建立聯繫管道。

- **歐盟規範與美國 FDA 的比較 (EU Guidance vis-à-vis US FDA)**

有關人體細胞組織產品的管理，從產品分級分類到管理制度等，歐盟與美國 FDA 間存在相當大的相似性，但在歐盟體系中，有關科學通知 (Scientific Advice) 存在兩種選擇，第一種科學通知屬於國家主管機關層級 (Scientific Advice at the national agency level)，於此層級較不正式、較方便、在各會員國各有其所屬方式且彼此不相同，此層級對國家 CTA 較有用，且 Advice 無約束性，以文件方式保留。第二種科學通知屬於 EMEA 層級 (Scientific Advice at the EMEA level)，由 CAT 審查，較正式、較複雜程序、文件化較嚴格、費用較高，機構需要較多的準備，Advice 具約束性，以文件方式保留。

- **歐盟有關細胞產品指引草案現況**

歐盟有關細胞產品指引，已完成草案撰寫者有下表所列之三項指引。此外

Therapy	Status	Title
Cell - Xenogeneic	Concept Paper	Points to Consider Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products –Effective June 2004 Revision of the Points to Consider on Xenogeneic Cell Therapy Medicinal Products –May 2007
Cell	Draft Guideline	Human cell-based medicinal products January 2007
Gene & Cell	Concept Paper	Development of a guideline on the quality, pre-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells May 2007

另有其他預計撰寫之指引，詳如以下所示。

Therapy	Title	Timeframe
All	Detailed guidelines relating to the application of the traceability provisions in Article 16	Not Specified
All	Detailed guidelines relating to the application of the provisions on follow-up of efficacy and adverse reactions, as well as Risk management	Not Specified
All	Guideline on GMP for advanced therapy medicinal products	No Date Provided
All	Guideline on GCP for advanced therapy medicinal products	No Date Provided
Cell & Gene	Update of the Technical requirement for Gene Therapy and Somatic Cell Therapy Medicinal Product (Annex I to Directive 2001/83/EC)	Not Specified
Cell & Gene	Draft Guideline on quality, preclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells - with GTWP (EMA/GTWP/58311/2007)	Issue 1-2 Q 2008
Cell	Guideline on human cell-based products	Finalize and Publish 1-2 Qc2008
Cell – Xenogeneic	Finalize revision of Points to Consider document: Xenogeneic cell-based medical products	Issue First Half 2008
Cell	Concept Paper on Post-Marketing Surveillance of cell-based medicinal products	1Q2008
Cell	Refedion paper on stem cell products	Date Not Provided
Tissue	<i>Development of Technical requirement for Tissue Engineered products (Annex I to Directive 2001/83/EC)</i>	2Q2008

- **德國 Paul-Ehrlich-Instut 對人體細胞組織產品的管理現況**

德國諾貝爾獎得主 Paul Ehrlich 於西元 1896 年在柏林 (Berlin) 成立血清研究與血清檢驗研究所 (Institute for Serum Research and Serum Testing)。至 1899 年，又於德國法蘭克福成立實驗治療皇家研究所 (Royal Institute for Experimental Therapy)，1906 年又於法蘭克福成立 Georg-Speyer-Haus，負責化學性治療研究 (Chemotherapy)，至 1947 年整合前三機構於法蘭克福的 am Main 正式成立 Paul-Ehrlich-Instsut (PEI)，至 1990 年 PEI 再遷移至法蘭克福的 Langen 迄今。

PEI 自 1972 年起，成為德國聯邦政府衛生部的下屬機構－聯邦血清疫苗局 (Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Federal Agency for Sera and Vaccines)，與聯邦藥品醫療器材研究所 (Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BfArM)、聯邦衛教中心 (Federal Centre for Health Education, BzgA)、德國醫學文件與資訊研究所

(German Institute of Medical Documentation and Information, DIMDI)及聯邦疾病管制與預防研究所(Robert Koch-Institut (RKI), Federal Institute for Disease Control and Prevention) 等機構，共同負擔德國衛生醫療管理工作。

PEI 自 1994 年起負責管理血液與血液衍生物，2000 年接受認證成為負責診斷試驗上市審查檢驗與批次放行檢驗等業務之驗證單位 (Notified Body for IVD Test)，至 2004 年七月，負責體細胞治療與基因治療醫轉譯療產品的管理工作，同年八月，開始負責相關臨床試驗的審查業務，2005 年六月正式成為世界衛生組織血液製劑與體外診斷試劑品質保證共同研究中心(WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and IVD)，依據歐盟 2004/23/EC 指令規定，德國聯邦政府衛生部必須針對低風險之移植用人體細胞組織，建置處理與保存機構的認證與查核工作，因此自 2005 年九月起，PEI 正式開始負責德國境內人體組織庫與其他相關機構之登記與查核驗證工作。另外，自 2005 年起迄 2007 年，PEI 業已核准在歐盟進行的總數達 165 件之體細胞治療醫療產品臨床試驗(如

右表)，研究內

EudraCT Clinical Trial Applications in the EU
(3Q 2005 to 3Q 2007)

容包含癌症治療、心血管組織修補、皮膚、肺臟、眼球、胰島、小腸等組織	<i>Somatic cell therapy MPs (trials / original products)</i>	<u>3Q 2005</u> (25 / 13)	<u>3Q 2006</u> (73 / 59)	<u>3Q 2007</u> (132/112)
	cancer immunotherapy	3	23	45
	cardio-vascular	4	17	31
	skin/liver/lung/eye/diabetes/intestine/bone TE	5	12	28
	neurological	1	4	5
	lymphohistiocytosis (HLH)	-	1	1
	AIDS	-	1	1
	infertility	-	1	1
		13	40	112

工程產品、神經再生等類型。

參、澳洲人體細胞組織產品管理現況（參考自 Dr. Peta O’Connell 演講資料）

澳洲政府組織所屬之醫療物品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA），肩負評估與監視醫療物品品質、安全與效用之則（assesses and monitors quality, safety and efficacy）。而 TGA 對於醫療用藥物與器材的管轄權力，來自於 1989 年公佈之醫療物品法（Therapeutic Goods ACT, TG ACT, 1989），該法案分為三部分，包含第一部分之產品標準（Part 3-1: Product Standards）、第二部分之醫療物品登記（Part 3-2: Registration of TG）及第三部分之製造許可（Part 3-3: Licensing of Manufacture）。

● 澳洲現行生物性醫療用物品上市前審查程序（Current Process for Pre-Market Review of Biological Therapeutic Goods in Australia）

現行澳洲生物性醫療用物品上市前審查程序，大略可區分為生物性藥品、醫療器材與簡化等三種程序，其中生物性藥品之上市前審查，申請者須提供詳盡與高品質的臨床數據，並經由 TGA 審查人員徹底深入之評估，以確認其效用（efficacy）；而醫療器材之上市前審查，則需申請者提供技術性文件與臨床數據（低品質即可），以供 TGA 審查人員依據產品風險進行上市前評估，並驗證其效能（performance）；至於目前澳洲人體組織與細胞治療產品之上市前審查程序，則尚介於生物藥品、醫療器材與簡化程序三者之間。

- **澳洲現行生物性醫療用物品管理架構 (Current Regulatory Framework for Biological Therapeutic Goods in Australia)**

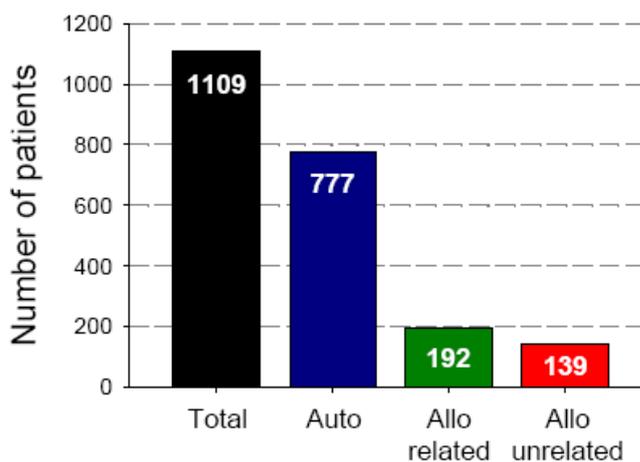
依產品類別來看，現行澳洲生物性醫療用物品仍區分為生物藥品與醫療器材兩大類，其中生物藥品包含血液與血液成分、單株抗體、基因重組蛋白及疫苗製劑等，醫療器材則包含含抗凝血劑血管支架 (heparin-coated stents) 及膠原蛋白基質 (collagen matrix) 等；而人體細胞組織產品除了分屬於生物藥品的細胞治療產品與分屬醫療器材的自體軟骨細胞 (autologous chondrocytes) 外，尚有簡化例外之類別，如完整人體器官 (whole human organs)、突發性移植產品 (extemporaneous products)、自體移植單一治療產品 (often single therapy / autologous products) 等。

然而在目前澳洲 TGA 的管理運作模式中，針對細胞治療產品之管理，仍以相關產品之輸出輸入議題為首要考量，且特別著重在包含臍帶血液 (cord blood)、周邊血液 (peripheral blood) 與骨髓 (bone marrow) 在內之人體血液前驅細胞 (hematopoietic progenitor cells, HPC) 的輸出入管理，因應用 HPC 移植之適應症已確立，相關操作技術與業已成熟，其管理之議題在於如何取得品質穩定且安全無虞之 HPC。

至於樹突細胞 (dendritic cell) 治療、T 細胞 (T cells) 治療等白血球 (leukocytes) 移植，以及神經幹細胞 (neural stem cells)、間質幹細胞 (mesenchymal stem cells)

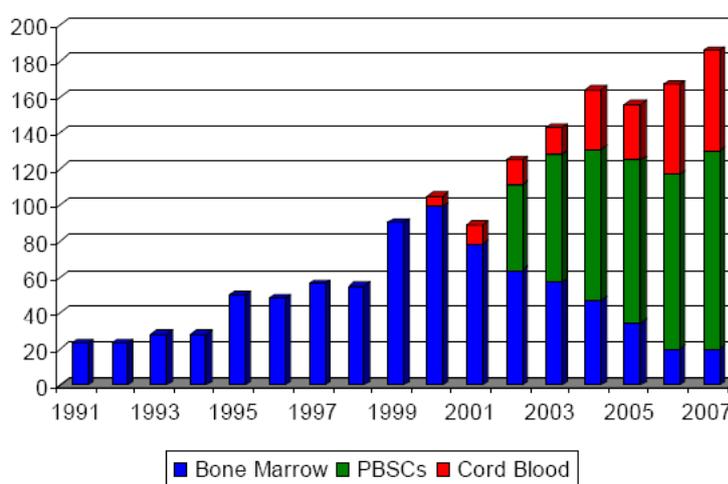
與其他人類細胞株 (human cell lines) 的移植，因與基因治療 (gene therapy) 或其他新興治療技術一樣，尚有未知之風險與不確定之效果，仍須進行臨床試驗之驗證。

根據澳洲政府 2006 年的統計 (如右圖)，總計有 1,109 位患者接受 HPC 產品移植手術，其中自體 HPC 移植有 777 例，異體 HPC



移植有 331 例，而異體 HPC 移植中，具親緣關係 (allogenic related) 的 HPC 移植有 192 例，無親緣關係 (allogenic unrelated) 的 HPC 移植則有 139 例，占了總移植案例的 12.5%。事實上在 2006 至 2007 年之間，來自無親緣關係捐贈者 (unrelated donor) 的 HPC，總計提供了澳洲 186 位患者移植之用，若追溯至 1991

年，則可發現對無親緣關係捐贈者 HPC 的依賴有逐年增加的態勢 (如右圖)，且自 2000 年起，HPC 的來源由骨髓逐漸轉自周邊血液幹細胞與



臍帶血。而從另一種統計數據分析則可發現，澳洲患者使用來自骨髓或周邊血液

幹細胞之無親緣關係捐贈者 HPC，其來源約有一半係仰賴外國輸入，且其比例有逐漸攀升的趨勢，以 2006 年為例，其 139 例無親緣關係捐贈者 HPC 中僅 72 例為澳洲本土捐贈者提供，其餘 HPC 分別來自德國（26 例）、美國（20 例）、英國（9 例）、台灣（5 例）、加拿大（4 例）、法國（1 例）、瑞典（1 例）與挪威（1 例），但此來自海外的 67 例無親緣關係捐贈者 HPC，卻引起澳洲管理上的困境（dilemma），因此加速建置完整人體細胞組織產品管理體系在澳洲亦是刻不容緩之事。

- **無親緣關係捐贈者 HPC 的管理議題**

澳洲 TGA 目前針對 HPC 移植使用的管理立論依據如下，即 HPC 若來自患者自體分離所提供，其細胞處理因可視為由醫療人員監督體系的延伸，故其管理應可適用減免審查程序；而來自親緣關係捐贈者的 HPC，管理上亦可視為由醫療人員監督體系的延伸，故其管理應同樣適用減免審查程序；然而，來自無親緣關係捐贈者的 HPC，若是在單一手術中直接完成摘取與移植，則應可比照前述方式簡化審查程序，然若該無親緣關係捐贈者的 HPC 係來自保存庫，則因具較高風險，無法採取簡化審查程序。

然而 TGA 思考之管理體系，須建立在符合澳洲整體利益之架構中，基於 1991 年 Baume 發表針對澳洲未來藥物評估模式之分析報告（The Baume Report 1991）中有關平衡議題部分，已揭櫫下列政策指導原則：

一、澳洲衛生主管機關在未來應與其他國家衛生主管機關密切合作，但對醫療物品須保留最基本之上市核准權力。

二、除了澳洲特有產品或因應澳洲公共衛生特殊需求外，澳洲衛生主管機關不應獨自發展藥物標準。

基於此二原則，澳洲 TGA 對於其所管轄之澳洲國家網絡臍帶血貯存機構與收集作業中心（AusCord – Australia’s National Network of Cord Blood Banks and Collection Centers），即擬採取 NETCORD 與 FACT 此二民間機構公佈之臍帶血收集、處理、檢驗、貯存、選擇及放行國際標準（International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection, and Release），作為澳洲之相關作業標準。

- **臨床試驗管理途徑的改變**

TGA 思考之新管理體系中有關臨床試驗的部分，亦有新的想法。就現形澳洲臨床試驗係透過兩種體系來管理，其一體系為臨床試驗通報系統（Clinical Trial Notification, CTN），另一體系為臨床試驗免除系統（Clinical Trial Exemption, CTX）。

- 一、**臨床試驗通報系統**

在此系統中，臨床試驗案須遞交試驗設計與草案（Trial Design and Protocol）、安全與效用（Safety and Efficacy）及倫理（Ethics）等相關資料至向各省政府

衛生部所屬人體研究倫理委員會 (Human Research Ethic Committee, HREC)，試驗過程須符合 GCP 的規定，試驗物品製備則需符合 GMP 的規定，且須通報 TGA。而依循此體系之臨床試驗案，授權試驗進行機構逕予核准計畫執行的權利。

二、臨床試驗免除系統

在此系統中，臨床試驗案則須檢具臨床前試驗與毒理試驗數據 (Preclinical and Toxicological Data)、與製造有關之品管數據 (QC Data related to Manufacture)、任何與臨床有關的數據 (Any Relevant Clinical Data)、以及產品使用基準與證明 (Product Use Guidelines and Justification) 等資料、向 TGA 提出申請，由 HREC 核准，試驗過程須符合 GCP 的規定，製造廠須取得符合 GMP 的證明 (Certification of Adherence to GMP)。

爲了因應對新興生物性產品臨床試驗需求，TGA 提出了臨床試驗管理的修正草案，即若產品能符合以下條件，則其臨床試驗必須遵循 CTX 的申辦途徑：

1. 不論試驗地點位於何處，首次於人體進行的試驗 (first in human, anywhere in world)。
2. 試驗中使用基因治療產品 (trials using gene therapy products)。
3. 試驗中非同源性使用細胞與組織 (non-homologous use of cells and

tissues)。

4. 異種移植 (xenotransplantation)。

5. 任何經 HREC 建議採用 CTX 途徑的試驗 (where recommended by HREC)。

- **澳洲人體細胞組織生物製劑類產品的新興管理架構**

爲了因應新興細胞治療與醫療技術應用的挑戰，TGA 必須以現有生物製劑類產品管了的基礎，儘快建立一套新的管理制度，已將愈來愈多有關臍帶血幹細胞、組織工程的研發與應用，導入適合的管理架構。

TGA 目前正在制定一種用於生物製劑類產品之新的、以風險管理爲基礎的管理架構草案 (a new, risk-based framework for regulation of biologicals)，而而此新管理架構中，傳染病之檢驗及避免感染之策略，又將是另一新的挑戰。

此一將細胞治療納入生物製劑類產品管理之新架構，具備以下數點特性：

一、符合全球化調合之目標 (Global Harmonization)。

二、能辨別生物製劑類產品、特別是細胞與組織產品的特殊規格 (Recognition of Unique Specifications of Biologicals, Particularly Cells & Tissues)。

三、使用傳統管理模式會產生困擾，例如藥品 GMP 對應生物製劑類產品 (Difficulties in Using Traditional Paradigms – ie medicinal GMPs for

biologicals)。

四、具備高度公眾與政治議題 (Public and Political Interest)。

五、需將傳染性疾病擴散機會降至最低 (Infectious Disease Minimization)。

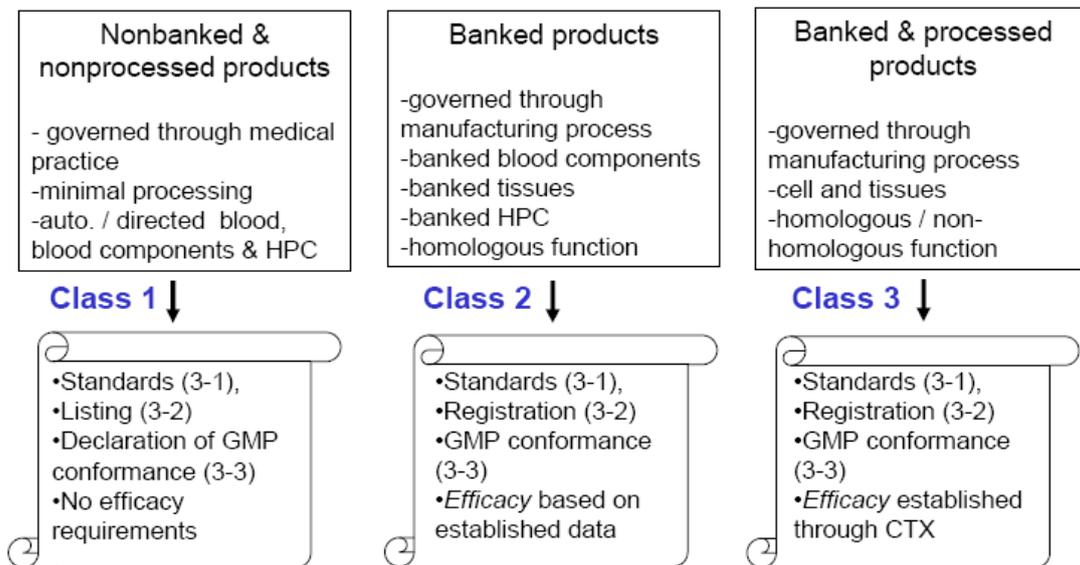
此外，該生物製劑類新管理規範草案，亦有其基本原則如下：

一、所有產品皆須辦理產品登記相關程序，包含產品進入市場前，所須執行之上市前產品安全性、品質與效用等技術性資料審查。

二、分層審核與產品之分級分類須相結合。

三、TGA 中生物製劑辦公室 (Office of Biologicals) 將負責相關審核工作。

新制度中生物製劑類產品分級與分類管理原則，包含醫療與製造規範二層



面 (如上圖)，第一級 (Class 1) 包含非庫存與非處理過之產品 (Nonbanked & Nonprocessed Products)，為受管制之移植醫療技術 (Governed through Medical

Practice)、為最小處理之細胞組織 (Minimal Processing) 且多為直接自體移植之血液、血液成分與血液前驅細胞 (Auto / Directed Blood, Blood Components & HPC), 在管理上須符合相關標準 (Standards) 並列冊 (Listing)、自我宣告符合 GMP 規範 (Declaration of GMP), 無須驗證效益 (No efficacy Requirements); 第二級 (Class 2) 為庫存之產品 (Banked Products), 為受管制之製造過程 (Governed through Manufacturing Process), 包含庫存之血液成分 (Banked Blood Components)、庫存組織 (Banked Tissues) 及庫存血液前驅細胞 (Banked HPC), 且具同源性功能 (Homologous Function), 在管理上須符合相關標準 (Standards) 並登記 (Registration)、符合 GMP 規範 (GMP Conformance), 須建立效益數據 (Efficacy based on Established Data); 第三級 (Class 3) 為庫存且經處理之產品 (Banked & Processed Products), 為受管制之製造過程 (Governed through Manufacturing Process)、包含細胞與組織 (Banked Cells & Tissues)、具同源性或非同源性功能 (Homologous Function), 在管理上須符合相關標準 (Standards) 並登記 (Registration)、符合 GMP 規範 (GMP Conformance), 須透過 CTX 途徑建立效益 (Efficacy Established Through CTX)。

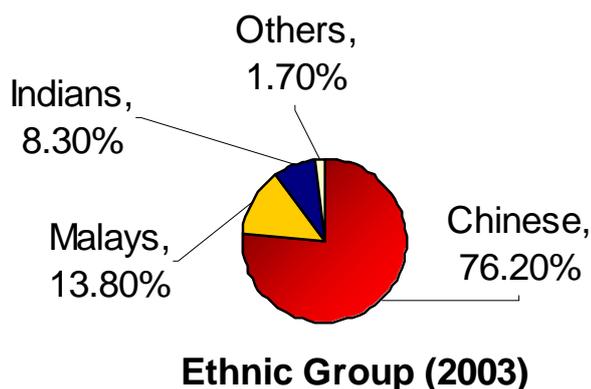
基於前述原則, TGA 須建立符合人體細胞組織特性之標準, 而目前 TGA 正評估是否將細胞治療認證基金會 (Foundation for Accreditation of Cell Therapy, FACT) 標準作為澳洲細胞治療之標準, 採用 FACT Standard 的好處在於該標準具有國際辨識度 (International Recognized)、扇形發展 (Sector Developed) 及可與國

際管理機構結盟（Aligns with International Regulatory Agencies）等優點，且該標準包含了產品規格與製造基準（Includes Product Specification & Manufacturing Requirements）。

肆、新加坡與日本細胞治療管理現況（參考自 Dr. Mickey B. C. Koh 與 Dr. Yuji Heike 演講資料）

● 細胞治療在新加坡的管理制度發展（Cell Therapy in Singapore）

新加坡國土總面積僅 697.1 平方公里，總人口數僅 420 萬人，由華人、馬來人、印度人等種族組合而成（如右圖），平均年齡達 78.9 歲，而 65 歲以上老年人口占總人



口數的 7.7%。新加坡的嬰兒死亡率為每 1000 名新生兒中有 2.2 人死亡，而其國民罹患之疾病以癌症、中風、心血管疾病為其主要死因。

近幾年在新加坡政府大力支持之下，細胞治療研究的數目呈增長趨勢，包含了新加坡當地的研究，以及國際共同進行之研究，目前所有執行中的計畫皆屬於臨床試驗的層級，尚無正式的立法作業，與其鄰近之泰國及香港狀況類似。

而目前新加坡未來的管理規範，勢必依循臨床作業的內容來研擬，將從四個方面評估，包含：

- 無體外擴增之標準移植物（Standard transplants: ex vivo expansion）。
- 較新的細胞治療流程（Newer cell therapy protocols）。

- 胚胎幹細胞與複製醫療 (Embryonic stem cells and therapeutic cloning)。
- 再生醫學與” 美學” (Regenerative medicine and “aesthetics”)。
- 新加坡面臨的新挑戰

新加坡需要發展一套管理人體細胞組織的新架構。因以尖端技術角度而言，用於醫療應用的操作與處理細胞、組織新技術需被妥善管理；就被管理物品角度而言，究竟該以醫療藥物、人體組織、血液等方式管理仍不清楚；以新加坡實際狀況而言，在人體組織庫與位於私人醫院內的臍帶血庫間存在著管理差距；雖然立法的內容與時程尚未清楚，但在隱藏產業界中的發展卻在快速成長，例如新加坡生物醫學科學院 (Singapore’s Biomedical Sciences Initiative 2000) 自 2000 年起即將發展細胞組織治療列為其國內重點發展項目，例如成立新加坡幹細胞國際集團 (Singapore Stem Cell Consortium)，來設置細胞處理設施 (Cell Processing Facilities)。

因此新加坡衛生部 (Ministry of Health, HOH) 與衛生科學局 (Health Sciences Authority, HSA) 於 2006 年 5 月 29 日成立細胞組織治療聯合工作小組 (Joint HAS-MOH workgroup on cell and tissue therapies)，以發展新加坡治療用人體細胞組織的管理架構。新管理架構的有四大目標，第一目標：對於最小程度處理細胞與組織，需保護公眾健康 (Safeguard public health for minimal processed cells and tissues)；第二目標：對於大規模處理細胞與組織，提供安全、品質與效用的保

障 (Provide assurance of safety, quality and effectiveness for extensively processed cells and tissues); 第三目標：確保公眾有時間認可細胞組織產品的使用利益以滿足重要醫療需求 (Ensure public has timely access to beneficial cellular and tissue-based products that fulfill important medical needs); 第四目標：提供清晰、透明且具國際性水準的管理架構，以支持快速成長的新加坡生技產業 (Provide clear, transparent and internationally benchmarked regulatory framework to support rapidly growing biotech industry)。

而與美國、歐盟及澳洲等國之模式相似，新加坡亦採取以風險 (risk-based) 為基礎的管理科學研究，並將人體細胞組織依風險高低、處理程度以及用途，區分為二種或更多種之等級來管理。目前草擬之管理架構重點說明如下：

- 管理架構第一部分
 - ◆ 需與國際管理架構具銜接性；
 - ◆ 需參考美國、英國與澳洲等國之新規範進行整合；
 - ◆ Joint HAS-MOH 工作小組由 HAS 藥物管理中心之下的細胞組織部門 (Cell and Tissue Division, Centre for Drug Administration, HSA)，以及 MOH 法規管理部門 (Regulatory Branch, MOH) 共同組成；
 - ◆ 依據處理程度與用途為二級 (two regulatory tier system) 管理系統，即「最小程度處理」與「需要處理」(minimal manipulate vs those

requiring manipulation) :

- 低風險等級的最小程度處理細胞與組織 (Minimally manipulated cells and tissues (MMCTs), low risk tier), 即最小程度操作之細胞與組織 (Minimally processed cells and tissues) 。
- 高風險等級的以人體細胞組織為基礎之生物製劑 (Human cellular and tissue-based biological products (HCTBPs), high risk tier), 如至少符合以下條件之一的自體或異體細胞與組織 (autologous or allogeneic cells and tissues that meet at least one of the following) 。

 1. 經實質之處理，故其有關之生物特徵已改變 (Substantially manipulated, so that relevant biological characteristics are altered) 。
 2. 作為非同源性使用 (Intended for non-homologous use) 。
 3. 與藥物、生物藥品或醫材相結合 (Combined with drug/biologic/device) 。

- ◆ 需要處理之產品 (manipulated products) 將被視為生物藥品 (as a

biologic) :

- 製造機構需事先被核准 (pre-approved institutions for manufacture)
 - ◆ 所謂最小程度處理，係指最基本之處理 (substantial manipulation)。
- 管理架構第二部分
- ◆ 自 FDA 專家取得協助與建議。
 - ◆ 所謂「同源性使用」，在新加坡政府的考量之下，傾向移除此一字眼以避免混淆。同源性使用令人直覺的想到相當於臨床上用周邊血液幹細胞重建血液系統，而非用於心肌修補，然而使用周邊血液幹細胞亦確實能加心肌修復的效益，因此似乎沒有必要為不同用途之同樣最小處理程度的細胞採取兩種管理制度。
- 管理方法
- ◆ 以人體細胞組織為基礎之生物製劑 (HCTBPs)
 - 製造廠許可，即適用 GMP。
 - CMC、臨床前與臨床研究上市前審查，即適用產品登記。
 - 上市後藥物主動監視與監測。

- 為執行臨床試驗進行臨床試驗認可。

◆ 最小程度處理細胞與組織（MMCTs）

- 機構設置登記。
- GTP 標準涵蓋捐贈者篩檢、收集/採集、處理、保存、包裝、標示、貯存、記錄保存、配送、輸入、不良反應通報、調查與回收等作業。
- 缺失、意外與副作用強制通報。

■ 新加坡的未來挑戰

◆ 產品定義

- 如何說明「基本處理」與「同源性使用」？
- 如何說明與美國及歐盟之差異？

◆ 針對產品的可能免除

- 移植用帶血管的器官。
- 全血與血液成分。
- 人體萃取或分泌產物。
- 用於重建血液系統之骨髓移植、異體周邊血液幹細胞。

◆ 針對人員/環境的可能免除

- 單一外科手術過程。
- 在單一醫院內準備。

● 目前日本管理細胞治療的第一年進展 (**Current Japanese Regulation for Cell Therapy (Progress of 1 Year)**)

日本負責管理細胞治療的機構，包含文部科學省 (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, MEXT)、厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) 以及環境省 (Ministry of Environment) 等三個政府部門。其中文部科學省主管基礎研究指導方針，厚生勞動省主管臨床研究指導方針，環境省則是公佈藉由管理修飾活體來保存生物多樣性的有關法律 (Law Concerning the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms)，而前二部會對包含細胞治療在內之轉譯研究 (translational research) 的管轄上互有重疊。

● 日本目前與細胞治療研究有關的法律與指引 (**Laws and Guidelines relating to Cellular Therapy Research**)

目前在日本與細胞治療研究有關的法律與指引大概有以下數則：

- 基因治療臨床試驗指引 (The Guidelines for Gene Therapy Clinical

Trials)。

- 臨床試驗中使用人體幹細胞指引 (The Guidelines for Clinical Trials Using Human Stem Cells)。
- 管理人類複製技術及其他相似技術相關法律 (The Law Concerning Regulation Relating to Human Cloning Techniques and Other Similar Techniques)。
- 特定胚胎處理指引 (The Guidelines for Handling of a Specified Embryo)。
- 人類胚胎幹細胞之運用與衍生指引 (The Guidelines for Derivation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells)。

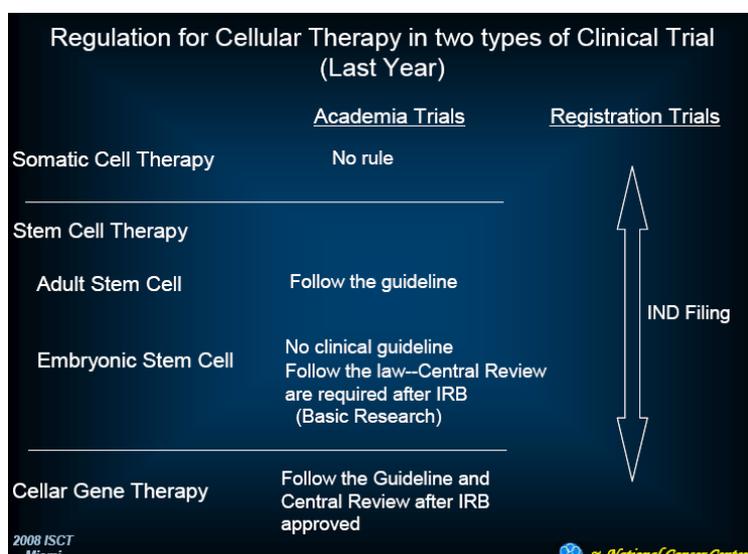
這些規定中，除了基因治療臨床試驗指引與臨床試驗中使用人體幹細胞指引係由厚衛省以臨床研究管轄外，其餘法律與指引皆屬文部科學省以基礎研究來管理。

- **細胞治療以兩種類型臨床試驗來管理 (Regulation for Cellular Therapy in two Types of Clinical Trials)**

自 2007 年起，日本政府主管機關開始以兩種類型臨床試驗模式來管理細胞治療，第一類為學術研究性臨床試驗 (Academic trials)，第二類為新藥查驗登記用臨床試驗 (Registration trials)。學術研究性試驗在日本屬於基礎研究，在體細

胞治療 (somatic cell therapy) 部分，目前尚無任何規範，在胚胎幹細胞治療 (embryonic stem cell therapy) 方面，亦無臨床指引可依循，但在經機構倫理委員會核准後，需送件至文部科學省審查；在成體幹細胞治療 (adult stem cell therapy) 方面，則需依循臨床試驗中使用人體幹細胞指引的規定；至於細胞基因治療 (cellular gene therapy) 方面，需依循基因治療臨床試驗指引的規定，且在經機構倫理委員會核准後，亦需送件至文部科學省審查 (如下圖)。

新藥查驗登記用臨床試驗，則將依循既定新藥臨床試驗程序，由厚生勞動省進行審查。而在厚生勞動省，亦針對細胞類藥品的新藥審



查發佈多則相關公告，如 PFSB Notification No. 906: Regarding Securing Quality and Safety of Drugs or Medical Devices utilizing Cells/Tissues”、MHLW Notification No. 210: “Standards for Organism-Derived Raw Materials”、PFSB/ELD Notification No. 0213001: “Regarding Basic Concept of Biological Studies necessary for an Approval Application for Manufacturing (Import) of Medical Devices”、PFSB Notification No. 1062: Pharmaceutical Affairs Bureau, MHW, “Regarding Guideline on Securing Quality and Safety of Drugs for Gene-Therapy”、PFSB/ELD Notification

No. 873: “Regarding the Origin, Preparation, and Characterization of the Cell Substances for Manufacturing Biological Pharmaceuticals (Biotechnology-applied Drugs/Organism Origin derived Drugs)”、PFSB/ELD Notification 1 No. 24: “Guidelines for Toxicity Studies Required For Applications for Approval to Manufacture (Import) Drug”、Law No. 97 of 2003: Law Concerning the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms、PFSB Notification No.0208003: Guideline on Securing Quality and Safety for Drugs, etc. being processed with Human (Autologus)-derived Cell/Tissue 等，其中又以 PFSB Notification No.0208003: Guideline on Securing Quality and Safety for Drugs, etc. being processed with Human (Autologus)-derived Cell/Tissue 最重要。

PFSB 第 0208003 號人類(自體)衍生細胞／組織相關之藥品品質安全公告，係厚生勞動省藥物食品安全局 (Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PFSB) 所發佈與查驗逕用細胞治療新藥臨床試驗相關之最重要公告，其內容包含一般規定 (Ch 1 General Rules)、製造方法 (Ch 2 Manufacturing Method)、細胞／組織藥品安定性 (Ch 3 Stability of Cell/Tissue-Processed Drugs)、細胞／組織藥品臨床前安全研究 (Ch 4 Non-clinical Safety Studies for Cell/Tissue-Processed Drugs)、細胞／組織藥品效益或功能之支持性研究 (Ch 5 Studies Supporting for Efficacy or Function of Cell/Tissue-Processed Drugs)、細胞／組織藥品之藥物動力學 (Ch 6

Pharmacokinetics of Cell/Tissue-Processed Drugs)及臨床試驗(Ch 7 Clinical Trials)

等七個章節。

- **醫院製備與尖端醫療技術 (Hospital Preparations and Advanced Medical Technologies)**

醫院製備 (Hospital Preparations) 與尖端醫療技術 (Advanced Medical Technologies) 係 2007 年日本厚生勞動省發佈之新規定，醫院製備係指由醫院來製備、僅有在醫院中的醫師能依據其職責來使用的新藥品，且只能在醫院中使用。尖端醫療技術則是指由醫師開發之診斷或治療用新醫療技術(therapeutic- and diagnostic- novel medical technologies)，其需送件至厚生勞動省之保險部門審查。醫院中醫師執行之尖端醫療技術，無需依循 GCP 規範，僅提報少數案例報告即可，而醫師可提出尖端醫療技術與公共醫療保險相結合。

- **2007 年日本細胞治療臨床試驗管理進展 (一)**

在學術研究性細胞治療臨床試驗部分，雖然其由文部科學省所管轄，但自 2007 年起，厚生勞動省亦制定二種新措施，以了解學術研究性細胞治療臨床試驗的實際執行狀況，該二措施說明如下：

- **尖端醫療技術新審查體系 (The New Review System of Advanced Technologies)**

建立此體系之目的，在於製造機會以使用更新、尚未許可的醫療技術，並

在受限的條件下結合公共醫療保險，最終可自試驗中獲得科學數據以導致技術被核准。而在此體系之下，每五年試驗設計與監視系統將被重新審查與評估。

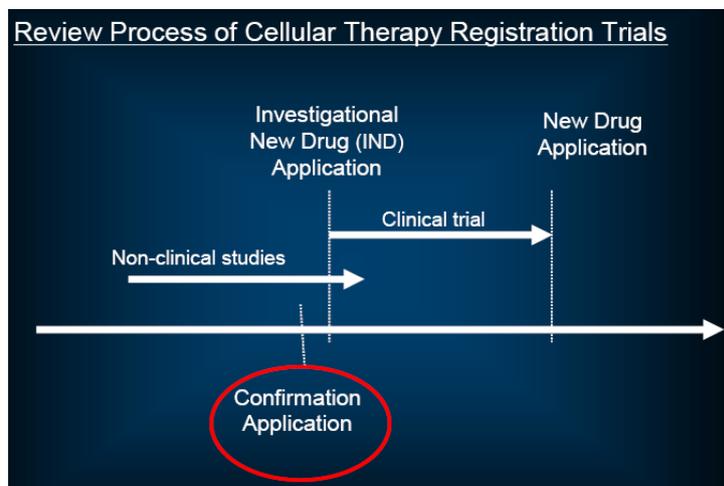
■ 醫院製備的嚴格應用（Strict Application of Hospital Preparations）

厚生勞動省要求醫院所有使用醫院製備方式運用之尚未獲得許可的藥品與醫療器材，必須向其進行名單通報。若有尚未獲得許可的藥品與醫療器材被又被用於醫院製備，厚生勞動省要求醫院需提出尖端醫療技術申請，而若尖端醫療技術未獲厚生勞動省許可，則無法使用公共醫療保險，患者需負擔所有醫療服務的費用。

● 2007 年日本細胞治療臨床試驗管理進展（二）

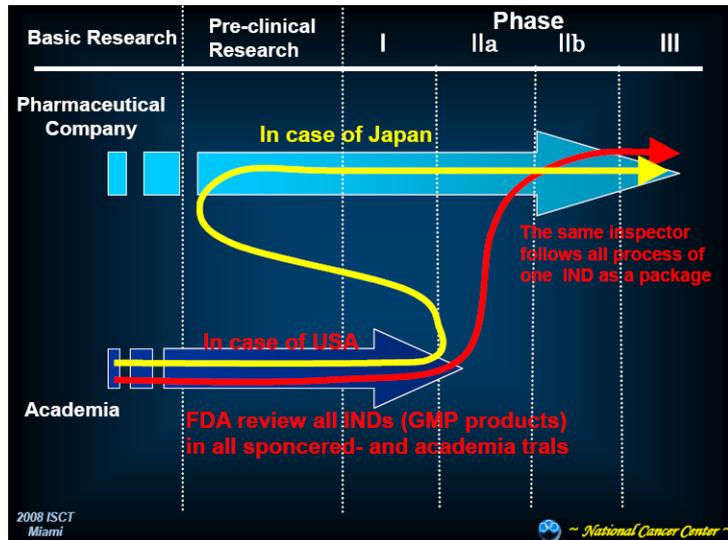
2007 年厚生勞動省亦提出新藥查驗登記用細胞治療臨床試驗的審查程序（Review Process of Cellular Therapy Registration Trials），需在完成臨床前試驗後

向厚生勞動省提出新藥審查申請（Investigational New Drug Application, IND Application），在完成臨床試驗之後，再申請新藥上市查驗登記（右圖）。



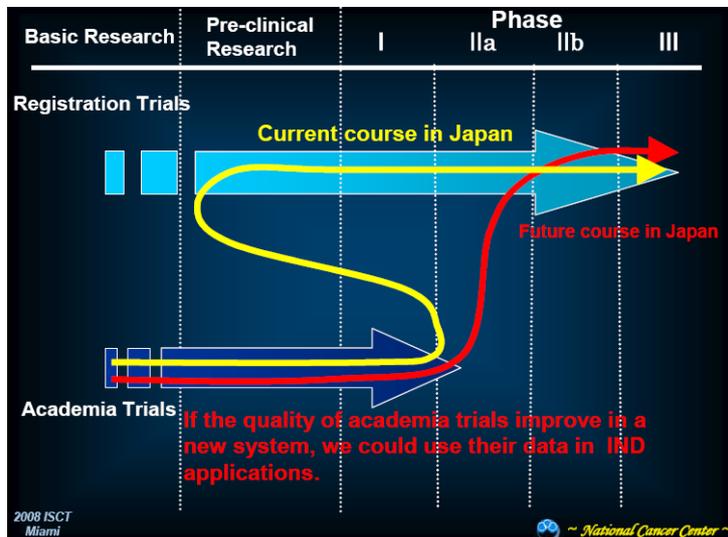
若與美國 FDA 現行新藥審查程序相比，日本採取的是學術研究性臨床試驗

與新藥查驗登記用臨床試驗雙軌並行制，然 FDA 可同時受理所有來自學術機構或來自贊助商（藥廠或藥商）的新藥審查，日本卻因實施雙軌並行制，導



至若以基礎研究方式進行細胞治療臨床研究後，相關結果無法做為新藥審查臨床試驗數據之一部分（如右上圖）。因此，日本厚生勞動省在細胞治療臨床研究的未來管理修正方面，針對新藥查驗登記用臨床試驗部分，擬有條件開放採認學術

研究性臨床試驗的結果，甚至在第一期臨床試驗階段之後，可直接簡化、整合至新藥審查查驗登記體系中第二 a/b 期臨床試驗（如右圖）。



四、心得與建議

目前世界各國對人體細胞組織產品的管理趨勢，皆朝分級分類管理的方向發展，皆以依據人體細胞組織產品的風險高低，將其分為低風險性的移植用人體細胞組織以及高風險性的細胞治療與組織工程產品二大類，其中對於低風險性移植用人體細胞組織，多以將摘取、處理、貯存人體細胞組織的機構建立登記查核體系納入管理，即以管理器官保存庫的模式來管理，至於高風險性的人體細胞組織產品，多以回歸既有之生物藥品與醫療器材查驗登記制度的方式來管理。自 2005 年起，美國 FDA 即率先以此模式正式實施人體細胞組織產品的分級分類管理，至於歐盟體系，在配合其相關技術指令的發佈，如英國、德國等各會員國，亦自 2006 年起開辦摘取、處理、貯存人體細胞組織機構的登記查核作業，至於高風險的尖端醫療藥物產品，亦將自 2008 年底正式列入 EMEA 的生物藥品與醫療器材上市查驗體系管理。而管理研究發展較慢的國家如澳洲，其藥政主管機構 TGA 自 2002 年起亦已著手規劃澳洲人體細胞組織產品的三級分類管理體系，至於新加坡與日本等亞洲國家，對於人體細胞組織產品的管理研究，皆自 2007 年起開始進行，正開始急起直追歐美國家的腳步。

反觀國內現況，體細胞治療方面，目前配合醫療法新醫療技術人體試驗的要求，正執行體細胞治療與基因治療人體試驗的計畫審查與實驗室查核工作，此外，針對移植用人體器官、組織、細胞，亦將於 2008 年完成人體器官保存庫設置登記與現場查核作業的法制化工作。我國現行對人體細胞組織產品的管理與法

制化作業的發展進度，約略與澳洲 TGA 的進展相當，且相關進展暫時領先亞洲的日本與新加坡等國家。然而，與各國的管理架構相較，我國尚未就人體細胞組織的多變性與複雜度，以及使用人體細胞組織的風險高低，進行該類產品的適當分級分類模式研究與明確定義。

目前我國衛生署醫事處雖然已就移植用人體器官、組織與細胞，設計研擬相關的管理措施，亦已就體細胞治療技術的發展，提供醫療機構實施相關人體試驗的申辦程序與品質管理，然長久以往，仍將面臨國內體細胞治療技術、基因治療技術及組織工程產品商品化的上市查驗登記需求，現行藥事法規的鬆綁有其必要，以利將風險高、複雜度高之人體細胞產品，在兼顧人體細胞組織優良操作規範的特殊規定下，適度納入現行藥品與醫療器材的上市管理體系，以協助並加速國內再生醫療產業的發展。

因此，就目前我國現況與未來可能管理需求，提出以下二點建議：

- 一、配合全球化管理趨勢，參酌國外經驗，儘速建立適合我國國情之分級管理制度。
- 二、建置符合全球化銜接性之移植用人體器官、組織、細胞輸出入管控程序，以因應緊急醫療需求。
- 三、適度法規鬆綁，將高風險之細胞治療與組織工程產品納入藥事法管轄範圍，並考慮將醫事處列管人體試驗結果併入新藥審查範圍，以因應相關生醫高科技產品的快速發展與商品化管理需求。