

出國報告（出國類別：其他）

第19屆國際細胞治療協會年會及細胞治療法規管理者論壇
(19th ISCT Annual Meeting and
Regulators Forum Cell Therapy Group)

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局
姓名職稱：傅映先視察
派赴國家：紐西蘭
出國期間：102年4月20日至4月27日
報告日期：102年7月16日

摘要

因應國際細胞治療之產業發展及相關管理法規推陳出新，國際細胞治療協會（International Society for Cellular Therapy；ISCT）於 102 年 4 月 22 日至 4 月 25 日假紐西蘭奧克蘭市，舉辦第 19 屆年會「19th ISCT Annual Meeting」。

本次會議邀集美國、歐盟、加拿大、澳洲、紐西蘭、日本、新加坡、韓國等官方及業界代表約 600 人與會，並就「Strategies for Commercialization Track」、「Quality and Operations Track」、「Mesenchymal Stem Cells」、「Commercialization of Regenerative Medicine」、「Regulations Around the World」等主題進行交流討論。應 ISCT 主辦單位邀請，本局受邀參加並擔任大會「Regulations Around the World」講員。

另外，此行亦參與 102 年 4 月 21 日會前會議「Global Regulatory Perspective Pre-Conference Workshop」；並於 102 年 4 月 26 日參與由美國 FDA 及紐西蘭官方舉辦，邀請各國官方代表召開之 Regulators Forum Cell Therapy Group (RFCTG) 會議。

本次參加 ICST 及 RFCTG 會議，除有助於各界了解我國新興生技藥品管理現況，並能及早與各國法規單位建立良好互動關係，藉此機會了解國內外法規管理及產學界現況，實屬難得機會。

目次

壹、行程表.....	4
貳、內容摘要.....	5
參、心得.....	14
肆、建議.....	14
伍、附件.....	16

壹、行程表

日期	行程
102年4月20日	啓程至紐西蘭
102年4月21日	抵達紐西蘭奧克蘭市
102年4月22日	19th ISCT Pre-Conference Workshop
102年4月23日	19th ISCT Annual Meeting
102年4月24日	19th ISCT Annual Meeting
102年4月25日	19th ISCT Annual Meeting (擔任講員)
102年4月26日	Regulators Forum Cell Therapy Group
102年4月26日	自紐西蘭返程
102年4月27日	抵達台灣

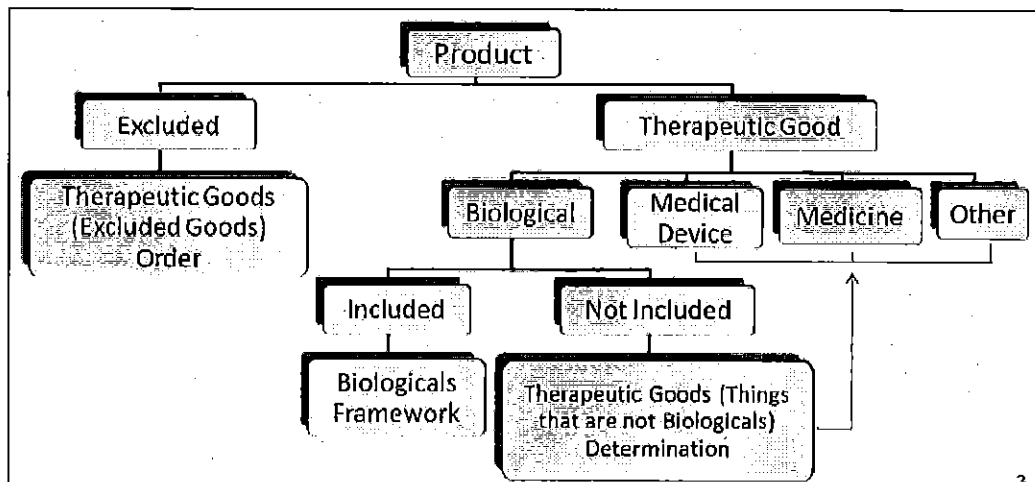
貳、內容摘要

一、背景說明

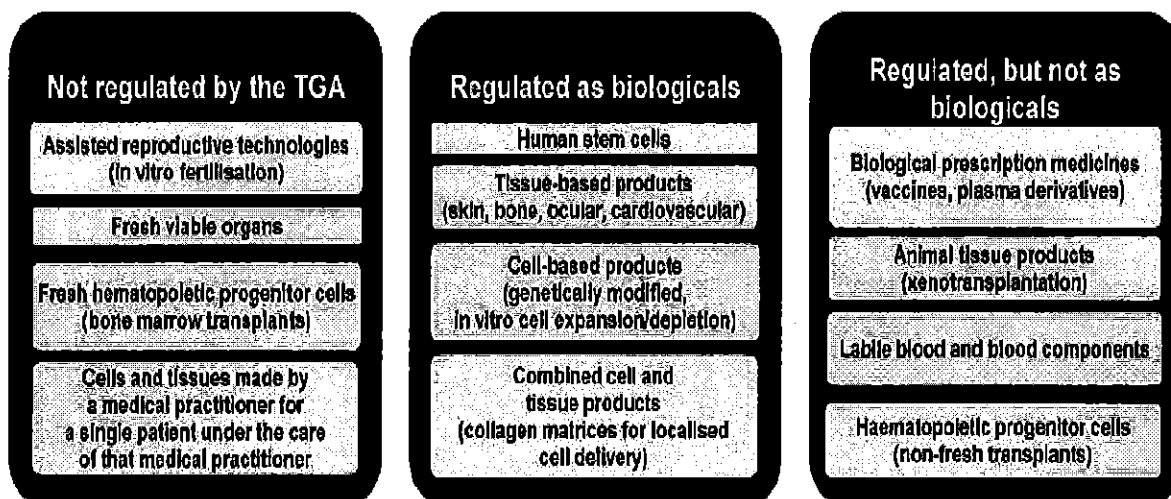
由於新興生技藥品運用上極具潛力及發展，已成為人類疾病治療及個人化醫藥需求之可能選擇，對於學術界、產業界確有其開發之需求與誘因。然因國內有關體細胞治療等新興生技醫療產品及其臨床試驗管理、產品上市之品質管理規範等需與時俱進以供各界遵循。有鑑於此，國際細胞治療協會（International Society for Cellular Therapy；ISCT）每年召開年度會議，就此領域之學術研究、產業發展、法規現況等定期交流，本次假紐西蘭奧克蘭市，舉辦第 19 屆年會「19th ISCT Annual Meeting」。此一盛會各國管理單位多會參加，故於會後由美國 FDA 及紐西蘭官方舉辦，邀請各國官方代表召開之 Regulators Forum Cell Therapy Group (RFCTG) 會議，再深入進行法規管理交流討論。此行重點主要藉此機會了解國內外法規管理及產學界現況（整理如後），並期與各國管理單位建立良好關係，以建構我國完善產品品質及安全評估體系，保護國人健康。

二、澳洲 TGA

(一)、在澳洲所有治療產品（Therapeutic Good）係依據 Therapeutic Goods Act，由 TGA 負責管理。自 2011 年起，除原本之醫療器材、藥品及其他以外，正式將生物產品（Biological）自治療藥物中另外分列（如下表），細胞及組織產品屬於生物產品；惟有關異種移植物，非屬生物產品，仍歸類於治療產品（多半為醫療器材）。



3



(二)、生物產品的定義：A biological comprises, contains or is derived from human cells or human tissues (or specified by the Secretary to be a biological)。

(三)、在澳洲治療藥物註冊 (Australian Register of Therapeutic Goods ; ARTG) 裡，細胞治療之生物產品，依其風險程度可分為 4 級，摘要整理如下：

	範圍	要求
第一級	—	需符合 Standards
第二級	最小處理 (Minimal manipulation) 同源使用 (Homologous use) 【例如：Milled bone for allograft】	需符合 Standards+Guidelines GMP
第三級	超過最小處理，但是不改變原本之生化、物理或免疫特性 【例如：Dematerialized bone prepared with antibiotics、MSC for treatment of GVHD】	需審查臨床及分析資料 GMP
第四級	超過最小處理，且改變原本之生化、物理或免疫特性 【例如：Dermal fibroblasts transformed for skeletal muscle repair in primary myopathy】	需審查臨床及分析資料 GMP

(四)、至 2012 年為止，TGA 共核准 11 個細胞治療之臨床試驗案 (6 件 Phase I/II、

5 件 Phase II)，主要為殺手 T 細胞及間葉幹細胞相關研究。

(五)、澳洲尚無細胞治療產品核准。

三、紐西蘭

(一)、細胞治療產品，係分別依據 Medicines Act 及 Human Tissue Act 管理。其中異種移植，屬於 Medicines Act 的範疇；人體細胞組織物，則屬於 Human Tissue Act 的範疇。

(二)、於 2016 年，澳洲、紐西蘭雙方之藥政管理單位，將變成單一管理單位 ANZTPA (Australia New Zealand Therapeutic Products Authority)，管理藥品、醫材、血液製劑及生物藥品。現行澳洲對於生物藥品之管理制度，將成為 ANZTPA 的管理制度。

(三)、目前紐西蘭以 Human Tissue Act 來管理的人體組織物，將被要求符合 TGA 對於生物藥品的管理規定，以利未來 ANZTPA 運作。

(四)、紐西蘭尚無細胞治療產品核准。

四、新加坡 HSA

(一)、細胞組織物 (Human Cell- and Tissue-Based Therapeutic Products ; CTT) 在新加坡屬於 Advanced Therapeutic Products，依據 Medicines Act 管理。近期新加坡正研議修正有關生物藥品之定義。

(二)、藉由風險分級管理方式，新加坡目前優先著重於高風險性 CTT 管理，低風險性產品將於未來逐步加以管理。

(三)、高風險性 CTT 係指超過最小處理 (Substantial Manipulation)、非同源使用 (Non-homologous use)、複合性產品。該類產品於查驗登記送件前，必需先經過諮詢的程序 (Pre-submission Consultation)。

(四)、對於已在新加坡參考國家 (Reference Agency；即 US FDA、EMA、Health Canada、TGA) 其中之一國許可，可採行精簡審查途徑 (Abridged Route)。

(五)、除查驗登記相關規定外，高風險性 CTT 製造須符合 PIC/S GMP。對於提供組織物保存之私人健康照護機構，需符合 GTP 規範。輸入販賣者亦需符合 GDP。此類產品也適用嚴重不良反映通報、上市後管理及風險管理計畫。

(六)、新加坡尚無細胞治療產品核准。

五、日本 PMDA

(一)、現行日本對於細胞治療的管理方式可以分為兩類：

1. 產品：對於需上市之產品，屬於藥事法規範，其臨床試驗案需經過 MHLW/PMDA 之審查，並需經由 Pharmaceutical Affairs Food Sanitation Council (PASFC)，且應符合 GTP 及 GCP 相關規定。
2. 醫療技術：非以上市為目的，視為醫療行為的一種，以尊重醫療人員之治療可能，需符合 Medical Practitioners Act，其臨床試驗著重於倫理相關審查，並需經由 health Science Council。但醫療技術所進行之試驗相關資料，尚無法被接受為產品審查之資料。只要在醫院裡面執行就算是超過最小處理，仍然可進行不會被視為產品。其管理單位為 IRB 及 MHLW。

(二)、針對上述醫療人員進行之醫療技術，日本正思考對於由廠商進行製造之醫療技術產品，加強廠商之優良製造相關要求。

(三)、日本 PMDA 於 2012 年 5 月針對細胞組織產品成立新的 Science Board，協助提供有關產品、相關規範、科學研究方面的建議。

(四)、細胞治療產品會依據其特性，分別依藥理作用屬藥品或依物理或結構性作用屬醫療器材管理，截至 2013 年 2 月已有 66 件細胞治療臨床試驗案，其主題以心血管 (20 件)、角膜、軟骨、硬骨等研究為主。

(五)、PMDA 針對藥品及醫療產品研發，其品質、非臨床及臨床等各階段議題，提供「藥事戰略相談」的諮詢服務，協助產業進行產品開發。

(六)、近期日本也在研議有關藥品管理措施之變革，針對可能對於民眾疾病治療有顯著利益之產品，配合病人同意及上市後安全措施，採行有條件的同意核准 (Provisional Approval with condition)，加速藥品核准上市。

(七)、日本已有 2 個產品核准上市，分別為 Autologous cultured epidermis (針對燒燙傷病人之皮膚) 及 Autologous cultured cartilage (針對軟硬骨壞損)。

六、韓國 MFDS

(一)、自 2013 年 4 月起，韓國 FDA 改制為 MFDS (Ministry of Food and Drug Safety)，並由 NIFDS (National Institute of Food and Drug Safety Evaluation) 協助進行審查、檢驗及相關規範制訂。

(二)、依據韓國藥事法，生物產品 (韓國稱 Biological Products) 之範圍包含生物藥

品 (Biologics)、重組 DNA 產品、細胞治療產品及基因治療產品。

(三)、細胞治療產品依最小處理程度、製造場所及自體/異體/異種使用，而分別由醫療法及藥事法進行管理（如下表）

	manufacturing		Autologous	Allogeneic	Xenogeneic
Cell	Minimal manipulation	at a medical center	Medical Practice (Medical Service Act) CTP exemption		
		outside the medical center			
	More than minimal manipulation		Biopharmaceuticals (Pharmaceutical Affairs Act)		
Tissue			Medical Practice (Medical Service Act)	Human tissues for transplantation (Human Tissue Safety & Control Act)	Xenogeneic Tissue
Organ			X	Human organs for transplantation (Internal Organs, etc. Transplant Act)	Xenogeneic Organ

(四)、產品審查時，品質部分會著重在 Characterization、Donor Eligibility、Cell Culture & Cell Banking、Release Specification；安全及療效部分會著重在藥毒理、Cell Fate/Bio-distribution/Optimal Dose、Infection/Immune Response、Long-term Follow-up。

(五)、截至 2013 年 3 月已有 73 件細胞治療臨床試驗案，其中幹細胞研究佔 29 件。主題以免疫相關疾病（32%）、心血管（20%）、神經學（20%）等研究為主。

(六)、韓國已有 16 個產品核准上市，列表如下：

	Product name	License Holder	App. Year	Active Substances (Cell Type)
1	Chondron	Sewon Cellontech	2001	Autologous chondrocyte
2	Holoderm®	TEGO SCIENCE	2002	Autologous keratinocyte
3	Kaloderm®	TEGO SCIENCE	2005 2010	Allogeneic keratinocyte
4	Keraheal	MCTT	2006	Autologous keratinocyte
5	CreaVax-RCC Inj.	JW CreaGene	2007	Autologous dendritic cell

6	Immuncell-LC	INNOCELL	2007	Autologous activated T lymphocyte
7	NKM	CELLTECH	2007	Autologous activated lymphocyte
8	Hyalgraft-3D	CHABIO& DIOSTECH	2007	Autologous dermal fibroblast
9	RMS Ossron	Sewon Cellontech	2009	Autologous osteocyte
10	AutoStem*	CHABIO& DIOSTECH	2010	Autologous adipose-derived minimally manipulated adipocyte (*minimal manipulation)
11	QueenCell*	Anterogen	2010	Autologous adipose-derived minimally manipulated adipocyte (*minimal manipulation)
12	CureSkin	S.Biomedics	2010	Autologous dermal fibroblast
13	LSK Autograft	CHABIO& DIOSTECH	2010	Autologous keratinocyte
14	Hearticellgram-AMI	Pharmicell Co., Ltd.	2011	Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell
15	CARTISTEM®	MEDIPOST Co., Ltd.	2012	Allogeneic umbilical cord blood- derived mesenchymal stem cell
16	Cupistem	Anterogen	2012	Autologous adipose-derived mesenchymal stem cell

七、芬蘭 FIMEA/歐盟 EMA

(一)、歐盟對於組織細胞、基因治療、組織工程產品等，均歸類於新興治療醫用產品 (Advanced Therapy Medicinal Product)。

(二)、其管理規定如下：

1. 2004/23/EC 號指令：品質及安全方面標準與操作程序。
2. 2006/17/EC 號及 2006/86/EC 號指令：管理認證體系。
3. 1394/2007 號規則：新興治療醫用產品 (Advanced Therapy Medicinal

Product) 之上市查驗管理制度，並規範新興治療醫藥產品委員會 (Committee for Advanced Therapies) 之運作及功能。

- (三)、新興治療產品委員會就任何有關產品之科學性評估進行討論，並作成科學性意見，並將意見提交予人用醫療產品委員會主席，以作為審查的一部分。
- (四)、截至 2012 年，歐盟共有 147 件基因治療臨床試驗、353 件細胞治療臨床試驗、109 件組織工程臨床試驗案。主要為癌症免疫治療、心血管、組織修復、疫苗相關產品。
- (五)、依據 1394/2007 號規則，新興治療醫用產品如同時符合下列情形者，允許查驗登記要求之例外 (Hospital Exemption)，包含：屬於非常態性製造、符合相關品質標準、在同一會員國內使用、在醫院中於特定醫療人員負責等。
- (六)、歐盟目前共有 2 件新興治療醫用產品核准，分別為：ChondroCelect (膝蓋軟骨修復；細胞治療)、Glybera (組織工程產品)。

八、加拿大 Health Canada

- (一)、在加拿大細胞治療產品是依 Food and Drugs Act 管理，其下可分為三部分：
 1. 藥品 (生物藥品或新藥)：依據 Food and Drug Regulation，需申請藥品上市許可、符合 GMP、機構執照、批次放行檢驗，並滿足品質安全療效之要求。此類細胞多為非同源使用，抑或超過最小處理之產品，或具系統性或代謝性影響的產品。
 2. 試驗用細胞：依據 Food and Drug Regulation，需申請臨床試驗 (執行)，才可供使用。
 3. 移植用細胞：依據 Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations，執行機構須經註冊 (Establishment Registration) 且定期查核，認可其移植用細胞之安全性。此類細胞多為同種異體、同源使用、最小處理之產品。目前已有 133 家國內、55 家國外機構經註冊表列。
- (二)、目前加拿大有許多臨床試驗案執行，近期核准第一個產品 Prochymal 上市。該產品來自於成人間質幹細胞，可用於治療 Acute Graft Versus Host Disease (aGHD)。

九、美國 FDA CBER

- (一)、細胞治療產品歸屬於人類細胞及組織產品 (Human Cell & Tissue Products ; HCT/P)，依據公共衛生服務法 (Public Health Service Act ; PHS Act) 與食品藥品與化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ; FD&C Act) 管理。
- (二)、依據產品處理程度及所具風險性，可分成下列情形：
1. 最小處理之 HCT/P：PHS Act section 361，須符合 21CFR Part 1271.10 規定。此類 HCT/P 之特性為不會對身體產生系統性作用，且其主要效能與細胞代謝活性無關，只經過極少程度的體外操作，而不改變其原有生物特性，執行與內因功能相似的作用、不與其他物質併用。
 2. 藥品或醫療器材之 HCT/P：PHS Act section 351 以 FD&C Act，須申請上市前核准，並適用所有查驗登記審查相關規範，需符合 GMP 製造相關規範、註冊機構表列、優良細胞組織操作規範，並進行捐贈者合適性認定。
- (三)、目前執行中與細胞及基因治療相關的臨床試驗案約為 1,300 件 (近 2 年資料顯示每年細胞治療臨床試驗收案數約 170~180 件左右)。
- (四)、美國目前核准 7 個細胞治療產品，表列如下：

	Product name	License Holder	App. Year	Active Substances (Cell Type)
1	Carticel	Genzyme Biosurgery	1997	Autologous cultured chondrocyte
2	Provenge	Dendreon Corporation	2010	Sipuleucel-T
3	Laviv	Fibrocell Technologies	2011	Azficel-T
4	Gintuit	Organogenesis Inc.	2012	Allogeneic cultures keratinocytes and fibroblasts in bovine collagen
5	Hemacord	New York Blood Center, Inc.	2011	HPC, Cord Blood
6	--	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	2012	HPC, Cord Blood
7	Ducord	Duke University School of Medicine	2012	HPC, Cord Blood

十、Regulators Forum Cell Therapy Group (RFCTG)

- (一)、本次會議為第一次面對面會議，由 US FDA Dr. Kimberly Benton 擔任主席，由 EMA、加拿大、日本、韓國、新加坡、紐西蘭、澳洲、台灣等國參與。
- (二)、會議開始後，經確認前次會議紀錄、徵求 Mission Statement 修正意見，再由各國簡單針對產品核准及法規現況進行報告，之後進入討論，議題如下：
 1. 針對細胞治療之管理分級 (Categorization of Cell Therapy Product)，進行意見交換及討論。重要結論如下：
 - (1). 經分析各國管理現況，決定管理分級的重要因素，為細胞經操作處理的程度 (即是否為 manipulation or processing)。
 - (2). 某種情形下，部分國家的法規單位可允許於醫療機構由醫師執行 (Medical practice/hospital exemptions)，不以產品或臨床試驗列管。
 - (3). 不同階段的臨床試驗，其受管理程度有所分別 (例如：第三期臨床試驗須符合的程度較嚴)。
 2. 針對臨床相關議題 (Clinical Survey results and discussion)，逐項討論未來可能優先進行的項目及範圍，討論項目及初步共識摘要如下：
 - (1). Nature and duration of patient follow-up：優先針對 Safety，而非 Efficacy。
 - (2). Need for pre-clinical studies prior to initiation of clinical trials：與會代表同意優先針對 first-in-human (FIH) studies。另有關 Good Clinical Practice 部分，原則上採用 ICH E6 Guideline。
 - (3). Appropriate Study populations (patients vs. normal volunteers)：與會代表同意優先針對 first-in-human (FIH) studies 進行後續討論。
 - (4). Informed Consent。
 - (5). Data requirements for biokinetics, biodynamics, efficacy, and safety。
 - (6). Level of documentation for clinical trial：與會代表同意優先針對 first-in-human (FIH) studies。
 3. 新加坡提議未來將針對細胞保存之品質相關規範進行討論 (Standards for Cell Banking)。
 4. 此外，新加坡亦提出在 APEC LSIF RHSC 架構下之細胞治療產品提案報告。2012 年 2 月本案之 roadmap 已初步被採納，預計於 6 月份 RHSC 會

議會正式接受。2013 至 2014 年將進入 Step 1 /Gap analysis 階段。

(三)、初步討論未來 RFCTG 面對面會議之定期召開的頻率，或於第 20 屆年會「20th ISCT Annual Meeting」時，於法國再次會面之可能性。

叁、心得

- 一、相較於化學藥品，細胞治療產品雖然目前全球已核准上市之品項並不是太多，但這個領域正蓬勃發展中。不論是研究發展或是法規條文，都需要彼此交流學習，透過經驗學習或意見交換，才能將逐漸建構相同共識的產業發展方向及管理基礎。
- 二、此行非常榮幸我國能獲邀於 ISCT 年會「Regulations Around the World Session 2」與美國、歐盟、韓國、加拿大同台報告，顯示我國管理制度具相當水準，應持續加速相關法規研擬，並適時調整。
- 三、台灣基於其國際地位之特殊性，未能參與許多國際上官方或非官方組織，然因本局於 APEC LSIF 架構下，積極參與由美國發起之細胞治療法規管理者論壇 (Regulator Forum Cell Therapy Group)，透過先前持續參與相關電話會議，因此順利參加第一次面對面論壇。本次會議共有美國、歐盟、加拿大、澳洲、紐西蘭、新加坡、韓國等國之法規管理人員參加，除就各國產品及法規管理現況進行討論交流外，更重要的目的在於與各國法規單位建立實質、良好互動的關係，對促進法規單位相互瞭解以及正確資訊之取得，實有莫大之幫助。

肆、建議

- 一、相較於小分子化學藥品之製造，細胞治療產品除了硬體設備外，在人力資源、設施管理、環境管控及維護方面，均所費不貲。由於目前國內之人體試驗尚在前期階段，如倘各個醫學中心或研發單位，均分別建立符合規格之細胞製造場所，整體而言並不符合經濟效益及執行效率，相較於歐美日等國，適當整合集中現有資源，以促成學術至臨床試驗發展而言，我國應予以審思。
- 二、目前韓國為國際間核准最多產品之國家，因此為各國法規單位欲進行經驗交換的對象，國內之人體試驗尚在前期階段，近期內產品核准尚有待觀察，故應與各國法規管理單位建立持續穩定關係，儘速參考各國規範，更新或訂定臨床試驗乃至查驗

登記相關法規，加強國內臨床試驗整體環境建置，方能在此領域保有國際能見度與國際競爭力。

- 三、各國對於細胞治療的技術層面、治療概念乃至法規管理思維，均持續進步發展中，透過此一大型會議及會後深入會談等，透過參與過程檢視法規審查標準及重點，管理方向也更趨明朗化與國際接軌，並有助於掌握國際法規管理趨勢，可適時納入產業意見，即早準備即早因應。
- 四、相較於我國對於細胞治療產品均應臨床試驗或查驗登記，目前已有部分國家，允許 Medical practice/hospital exemptions，或許國內亦可加以思考，始不致造成醫療之限制，以利民眾疾病治療。
- 五、雖然國際間核准上市的产品數目不多，現在法規單位仍多半著重於臨床試驗乃至查驗登記之相關法規，以確保產品之品質安全療效，惟相同於化學藥品，其產品管理亦將延伸至上市後管理，甚至進行相關風險管理措施，雖現在各國之經驗均有限，但或許可開始嘗試思考管理策略。

伍、附件