

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加第 20 屆國際細胞治療年會暨全
球法規觀點專題討論會併拜會法國
藥品與健康產品管理局

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳映樺科長

派赴國家：法國

出國期間：103 年 4 月 20 日至 28 日

報告日期：103 年 7 月 24 日

摘要

因應全球細胞醫學研究如火如荼進行，國際間細胞/基因治療、組織工程、再生醫療等新興型態藥品亦陸續上市，國際細胞治療學會(International Society for Cellular Therapy, ISCT) 今(103)年 4 月 24-26 日於法國巴黎舉辦「第 20 屆國際細胞治療年會(20th ISCT Annual Meeting)」，並於 4 月 23 日召開「全球法規觀點專題討論會(Global Regulatory Perspectives Workshop)」。有鑒於國際細胞治療之產業發展及相關管理法規推陳出新，本次出國除研習國際間細胞/基因治療/組織工程之最新發展及各國法規管理現況，並獲大會邀請於全球法規觀點專題討論會之「Welcome to PIC/S: Regulatory implications of migration」單元中擔任講員，分享我國 PIC/S 入會經驗與挑戰，此行有助健全我國新興生醫藥品之品質安全把關機制，同時兼顧我國醫藥生技產業發展，創造病人多元化用藥的機會。

另，繼我國於 102 年正式成為國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)會員，食品藥物管理署刻正積極推動與 PIC/S 會員國建立藥品 GMP 聯合稽查，本次出國併於 4 月 22 日拜會法國藥政主管機關「藥品與健康產品管理局 (National Agency for Medicines and Health Products Safety, ANSM)」，成功爭取於今年共同執行 GMP 聯合稽查，實質深化與 ANSM 合作關係，不但可整合國際資源落實輸入藥品管理，更有助推動未來簽署 MRA/MOU，進而帶動我國生技製藥產業躍向國際。

目次

壹、 目的.....	4
貳、 過程.....	1
參、 會議內容重點摘要.....	2
肆、 心得及建議.....	7

壹、目的

因應全球細胞醫學研究如火如荼進行，國際間細胞/基因治療、組織工程、再生醫療等新興型態藥品亦陸續上市，國際細胞治療學會(International Society for Cellular Therapy, ISCT) 今(103)年 4 月 24-26 日於法國巴黎舉辦「第 20 屆國際細胞治療年會(20th ISCT Annual Meeting)」，並於 4 月 23 日召開「全球法規觀點專題討論會(Global Regulatory Perspectives Workshop)」。

有鑒於國際間對於細胞治療之產業發展及相關管理法規推陳出新，我國行政院生技產業政策諮議委員會亦將細胞治療產品列入 102-105 年推動生技產業重點工作，本署受理我國細胞治療人體試驗申請案亦由 101 年 6 件，倍增至 102 年 15 件。本次派員出國研習國際間細胞/基因治療/組織工程之最新發展及各國法規管理現況，並獲大會邀請於全球法規觀點專題討論會之「Welcome to PIC/S: Regulatory implications of migration」單元中擔任講員，分享我國 PIC/S 入會經驗與挑戰，此行有助健全我國新興生醫藥品之品質安全把關機制，同時兼顧我國醫藥生技產業發展，創造病人多元化用藥的機會。

另，我國於 102 年正式成為國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)會員，食品藥物管理署刻正積極推動與 PIC/S 會員國建立藥品 GMP 聯合稽查，本次出國併於 4 月 22 日拜會法國藥政主管機關「藥品與健康產品管理局 (National Agency for Medicines and Health Products Safety, ANSM)」，面對面爭取今年共同執行 GMP 聯合稽查及研商相關細節，以期實質深化與 ANSM 合作關係，不但可整合國際資源落實輸入藥品管理，更有助推動未來簽署 MRA/MOU，進而帶動我國生技製藥產業躍向國際。

貳、過程

出國人員經奉派於 103 年 4 月 20 日起程赴法國巴黎，參加第 20 屆國際細胞治療年會暨全球法規觀點專題討論會，併拜會法國 ANSM，於 4 月 28 日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
4 月 20-21 日 (日~一)	起程 (台北-法國巴黎)
4 月 22 日 (二)	拜會法國藥品與健康產品管理局

4 月 23-26 日 (三~六)	參加第 20 屆國際細胞治療年會暨全球法規觀點專題討論會，並擔任講師
4 月 27-28 日 (日~一)	返程 (法國巴黎-台北)

參、會議內容重點摘要 (依行程)

一、拜會法國藥品與健康產品管理局 (National Drug and Health Products Safety Agency, ANSM)

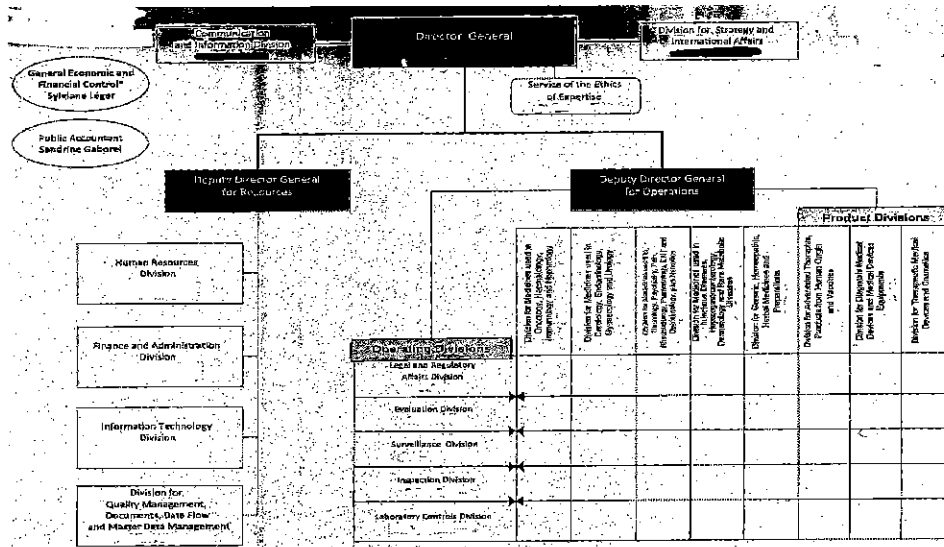
- (一) 本次拜會由 ANSM 之 Mr. Jacques Morénas, Deputy Director of Inspection Division 親自接見，Mr. Morénas 亦為 ANSM 之 PIC/S 代表，並曾於 2006-2009 年擔任 PIC/S 主席。



圖一、與 Mr. Morénas 合影於其辦公室

- (二) ANSM 為法國衛生部(Ministry of Health)轄下之機關，設立於 2012 年 5 月，前身為 French Health Products Safety Agency (AFSSAPS)，主要任務為確保藥品和醫療產品全生命週期的品質與安全性，管轄範疇包括整藥品、生物產品(biological products)、醫療器材、體外診斷設備(devices for in vitro diagnosis)、美容產品(cosmetic products)、紋身產品(tattooing products)、生物殺滅劑產品(biocide products)等。ANSM 於 2012 年設立後，亦不斷修改其組織架構，以期發揮最大綜效，拜訪過程中 Mr.

Morénas 特別分享其最新 ”業務組(Product Divisions)” 及 ”執行組 (Operating Divisions)” 間 Matrix 之組織架構圖(詳下圖二)，以期發揮綜效。



圖二、ANSM 組織架構圖

(三) 本次拜會爭取台法藥品 GMP 聯合稽查,就可行方案與執行細節進行討論,達成下列共識,並做成會議紀錄:

1. 訂於今年 10 月執行台法藥品 GMP 聯合稽查,選定查核對象為法國疫苗廠,該廠預計輸出疫苗產品到台灣。
2. 雙方各派 2 名稽查員,共同執行 4 天查廠任務,查廠行程由雙方共同擬訂,本署稽查員需提前一天至 ANSM 辦公室進行查廠行前討論會議。
3. 雙方依各自既有標準程序進行查廠通知及報告撰寫與核發等,惟對於同一查核區域之缺失與分級應具標準一致性。
4. 廠商應針對查核缺失檢附改善報告 2 份,分送 ANSM 及本署同步進行審查,雙方稽查員將透過電子郵件交流審查意見,本署將集中資源確認中度以上缺失之改善,待通過 ANSM 審核並核發的 GMP 證明書,本署將據以結案。但,仍保有各自裁量權,及依法執行任何管制行動之權利。

- (四) 有關 TFDA 與 ANSM 簽署藥品 GMP 查核合作備忘錄(MOU)，Mr. Moréñas 表示樂觀其成。

經統計，法國計有 66 家藥廠外銷藥品到台灣，台灣則有約 10 家藥廠出口其原料藥至法國。有鑒於此，本署提議與 ANSM 建立合作備忘錄，合作內容可涵蓋交換藥廠查廠報告、聯合檢查等事項，Mr. Moréñas 表示樂觀其成，並建議本署可草擬合約文本，逕向 ANSM 之 Strategy and International Affairs 部門進行連繫，以進一步討論。

二、 參加第 20 屆國際細胞治療年會(20th ISCT Annual Meeting)暨全球法規觀點專題討論會(Global Regulatory Perspectives Workshop)

- (一) 國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)推動 GMP 查核標準協合一致，亦受新興生醫產品產業之高度重視：

隨著全球細胞醫學研究如火如荼進行，細胞治療環境的不斷迅速發展，各地管理法規與 GMP 要求趨於協和一致，肯定有助於新興細胞治療產品順利於各地上市供病患使用，國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)推動 GMP 查核標準協合一致，亦受新興生醫產品產業之高度重視，本次全球法規觀點專題討論會中特別安排「Welcome to PIC/S: Regulatory implications of migration」單元。

美國 FDA 代表分享其近年致力於強化全球合作，包括美國 FDA 於 2011 年成為 PIC/S 會員，並於印度、中國、南非與歐洲設置辦公室，擴大辦理海外查廠，加強與當地主管機關之合作，同時積極參與 ICH、APEC、WHO 及 PIC/S 等國際法規協和、交流訓練等活動。韓國業者代表則分享韓國稽查主管機關(Korean Ministry of Food and Drug Safety)由於韓國將於近期取得 PIC/S 會員資格，業者亦期盼成為 PIC/S 會員後，有助於減少重複查廠、相互承認查廠結果等，為產業帶來實質之效益。本署亦獲大會邀請於「Welcome to PIC/S: Regulatory implications of migration」單元中擔任講員，分享我國 PIC/S 入會經驗與挑戰。

(二) APEC 促進細胞治療法規協合一制化之計畫

亞太經濟合作組織(APEC)由 21 個經濟體所組成，為促進生命科技相關研發、政策、法規環境等議題之交流，2002 年成立「生命科學創新論壇(Life Science Innovation Forum, LSIF)」，做為產官學研之平台；2009 年更於 LSIF 下，已自籌經費方式(self-funding)設立「法規協合指導委員會(Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC)」，成員為各 APEC 經濟體之產官學研代表，以促進藥品監督管理之法規協和，並實施進階訓練計畫，目前運作中計畫包括：Global Drug Integrity and Supply Chain、Multi-regional Clinical Trials、Good Clinical Practice Inspection、Combination Products、Pharmacovigilance、Biotechnological Products 及 Cellular Therapies。

有鑑於細胞治療產品(Cellular Therapies products)勢必會進入全球醫藥市場，產品將跨越各國輸出/入口，故各國管理嚴謹程度及相關法規之協和議題備受重視。是以，APEC-LSIF-RHSC 架構下之細胞治療產品提案，於 2011 年啟動，由新加坡主導，該提案之時程計畫案(roadmap)已於 2013 年 7 月正式經 RHSC 會議正式接受，目前正進行第一階段工作，相關工作階段包括：

- 第 1 階段 – Initial assessment

管理小組(governance team)正式成立，由新加坡 HSA (Health Sciences Authority)主導，參與成員包括美國 FDA、泰國 FDA、歐 EMA、歐洲理事會 EDQM、加拿大衛生部、韓國 MFDS、我國食品藥物管理署及生物技術產業聯盟(Biotech industry coalition)。

目前正進行差距分析(Gap analysis)，例如國際間對於細胞治療產品之名稱尚未統一與定義，advanced therapies medicinal products 或 cell and tissue based therapeutic products 等等，以及針對各國現行管理法規與監管嚴謹程度進行分析了解。

討論範疇將包括自體和異體使用之人體細胞和組織(viable autologous and allogeneic human cells and tissues)及異種細胞/組織(viable xenogeneic cells/tissues)，但不包括不具活性之人體組織和器官移植產品(non-viable human tissues and transplant products)

- 第 2 階段 -Training
第 1 階段的產出，將用於設計與發展後續培訓計畫，並規畫舉辦 workshop 或國際研討會。
- 第 3 階段 -Assessment of training
第 2 階段的產出訓練教材，將用於辦理講習班(workshop)與國際研討會，並探詢將培訓課程擴展至各國衛生主管機關、臨床醫師、相關細胞治療業者之效益與可行性。
- 第 4 階段 -Training to reach the goal
辦理訓練以期達管理制度法規一致之目標，並進一步提出後續工作規畫建議(Assessment of training 培訓，以達到監管趨同的目標。

該工作計畫亦將與相關細胞治療國際團體(包括 ICH、IMDRF 及 PIC/S 專家圈等)進行連結與互動。

(三) 細胞治療產品臨床前試驗(non-clinical studies)之挑戰

臨床前試驗的動物試驗用以支持細胞治療之概念、biodistribution、一般毒性及致癌性等安全性議題等，其挑戰包括合理的動物模式選擇 (homologous models 或 heterologous model)，如何設計有用且有效之動物研究來支持劑量計算及後續臨床試驗；相關試驗須於 GLP compliance 實驗室執行。

(四) 美國細胞治療產品管理

美國依風險將人體細胞組織產品分 2 大類進行分流管理，分別為”361 products” 及”351 products”。

	361 products	351 products
法源	依公共衛生服務法(Public Health Service Act, PHS Act)之 section 361	PHS Act 之 section 351
適用對象	僅經最小體外處理之人體細胞組織產品	361 products 除外之人體細胞組織產品
管理重點	<ul style="list-style-type: none"> ● 須申請註冊(registration)； ● 但尚未全面強制定期接受稽查； ● 強調防止傳染性疾病之擴散。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 須申請上市許可核准 ● 每 2 年定期接受 FDA 查核 ● 相對嚴格

(五) 歐盟細胞治療產品管理

歐盟將細胞治療產品稱作 advanced-therapy medicinal product (ATMP)，ATMP 由 EMA 集中審查及核發許可證，為此 EMA 成立 The Agency's Committee for Advanced Therapies (CAT)。ATMP 上市許可申請的程序，提交應送資料後，審查工作主要由 CAT，平均來說審查期間約一年以上。在特殊情況下，可以減免部分技術資料，例如：產品用以治療危及生命的疾病或罕見疾病，或在科學有效性的數據可能無法實現，以滿足醫療需求。條件式的上市許可，其許可有效期限只有一年，可於屆滿前 6 個月提出展延申請，有鑑於通過時尚缺完整臨床數據，故廠商須進行上市後監控並定期提交報告。

對於細胞治療產品之製造品質要求，歐盟 GMP 標準之附則 2 (Manufacture of Biological Active Substances and Medicinal Products for Human Use)，已納入 ATMP 相關 GMP 規範。

肆、心得及建議

一、促成藥品 GMP 跨國聯合稽查，建立可行的合作模式，並複製及拓展他國合作，達成整合國際資源落實輸入藥品管理之目標。

透過以往參加國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)之耕耘，努力與各代表建立與保持友好關係，本次拜會法國 ANSM 成功促成雙方第一次官方正式聯合藥品 GMP 查廠。然，執行查廠時，雙方稽查員之互動、查核流程/程序之謀和、如何在保有雙方各自裁量權下達到最大合作效益，將視後續面對之挑戰。期待執行跨國聯合 GMP 稽查時，累積經驗，並同步建立可行的合作模式與細節，有助持續推動與更多國際官方單位聯合查廠，達成整合國際資源落實輸入藥品管理之目標，並有助帶動我國生技製藥產業躍向國際，讓 PIC/S 入會效益持續發酵。

二、因應新興生技醫療產業之發展，健全相關製造品質 GMP 規範與技術標準，培訓稽查人才，扶植台灣標竿生技醫療產品製造廠，以確保產品品質與國人健康。

為確保細胞治療相關產品之安全，我國於民國 91 年即公布優良組織操作

規範(Good Tissue Practice, GTP)，並針對細胞治療等人體/臨床試驗案進行 GTP 訪查，本署受理我國細胞治療人體試驗申請案 (含 GTP 查核) 亦由 101 年 6 件，倍增至 102 年 15 件，惟上述案件仍為臨床試驗一期。因應全球細胞醫學研究如火如荼進行，國際間細胞/基因治療、組織工程、再生醫療等新興型態藥品亦陸續上市，我國亦有醫師/教授於 ISCT 大會發表最新研究成果，相信不久的將來台灣亦會有細胞治療產品問世。

我國 103 年最新修訂之人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準 (草案) 中，已將「藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)」納入要求，若人類細胞治療產品擬商品化，必須於辦理產品查驗登記時，同步申請 GMP 查核。然，國內相關生技產業多半對於 GMP 陌生不熟悉，且新興生技醫療產品不同以一般小分子化學藥品，其 GMP 技術要求亦有其特殊性，因此，實有必要啟動新興生技醫療產品 GMP 符合性之專案計畫，執行內容可涵蓋建立健全新興生技醫療產品相關製造品質 GMP 規範與技術標準，培養橫跨生物科技領域知識之 GMP/GTP 稽查員，規劃與提供生技醫療產業全套 GMP 訓練與輔導，以期扶植台灣標竿生技醫療產品製造廠，以確保產品品質與國人健康。

三、建構權衡病患需求及安全管理要求之新興生醫產品安全與把關機制，以期創造病人多元化用藥的機會，同時兼顧我國醫藥生技產業發展。

各國衛生主管機關都面臨越來越多病患希望儘快接受細胞治療的壓力，尤其是那些已危及生命卻希望透過細胞治療給予一線生機。是以，越來越多國家開始採取開放的與彈性的態度，例如：歐洲建立「Conditional Marketing Authorisation」機制，加拿大建立「Notice of Compliance with Condition」機制，日本建立「Conditional time-limited marketing authorization」機制等，均強調首重安全性與品質的要求，對於具臨床效益之細胞治療產品，雖然仍缺乏完整臨床試驗數據，但若產品之安全性與品質經認可，基於利益/風險權衡下，可同意該新興藥物條件性上市(通常許可有效期限為一年，可申請展延)，並加強上市後的監督措施，例如業者必須執行 post-authorisation studies、加強 pharmacovigilance 監控，並定時提交安全性和有效性的報告，若產品無法於協定的時限內達到預期之臨床成果，該條件式許可將會被取消。

因應細胞治療的不斷迅速發展，如何兼顧病人用藥安全、及早接受新產品

機會及兼顧醫藥生技產業發展，為藥政法規人員之新挑戰。為此，建立藥政法規人員具備開放與彈性態度，建立產官學研諮詢平台，對於新興醫療產品充分討論，以期創造病人多元化用藥的機會，同時兼顧我國醫藥生技產業發展。