

**出國報告 (出國類別：國際會議)**

**參加 2015 國際細胞治療學會年會  
2015 International Society for Cellular  
Therapy (ISCT) Annual Meeting**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林意筑副研究員

派赴國家：美國

出國期間：104 年 05 月 27 日至 05 月 30 日

報告日期：104 年 08 月 11 日

## 摘要

國際細胞治療學會 ( International Society for Cellular Therapy, ISCT ) 成立於 1992 年，目的在提供全球臨床醫師、分子細胞科學家、生技產業及各國法規單位一個細胞治療的教育訓練與交流的平台，並致力發展標準化製備及檢驗技術，提供製程專業管理及促進國際合作。因應細胞治療之技術及產業發展推陳出新，ISCT 於 104 年 05 月 27 日至 05 月 30 日於美國拉斯維加斯舉辦第 21 屆(2015)年會，邀集美國、歐盟、加拿大、澳洲、日本、新加坡、韓國、巴西等官方、學術界及產業界代表約 1,000 多人與會，講題包括：各國管理法規及審查、免疫細胞治療、CAR-T 細胞治療、組織再生醫學研究、流式細胞儀操作、臍帶血移植、幹細胞臨床試驗等多達 50 項主題。參加此次會議除有助於了解各國新興生技藥品管理法規現況，並能與各國產學研界建立良好互動關係，藉此機會了解全球產學發展進展，實屬難得機會。

本次會議由食品藥物管理署藥品組林意筑副研究員代表參加，並受邀於會議中發表演講，介紹我國細胞治療產品管理法規及研發現況，強調我國具優勢之醫藥發展基礎建設及法規科學環境，鼓勵國際生技公司來台投資，借重國際豐富經驗，刺激台灣產業蓬勃發展，促進整體公衛與健康發展。

# 目次

◆ 摘要	1
◇ 行程表	3
◇ 會議內容	4
◇ 心得與建議	16

## 行程表

日期	具體任務
104 年 05 月 26 日	啟程前往美國
104 年 05 月 27 日	參加 Global Regulatory Perspective(GRP) 地點：Caesars Palace, LV 林意筑副研究員受邀擔任講者，講題為 「 Regulation of Cell Therapy Medicinal Products in Taiwan」
104 年 05 月 28 日 -104 年 05 月 30 日	參加 2015 ISCT Annual Meeting 地點：Caesars Palace, LV
104 年 05 月 31 日	自美國返回台北

## 會議內容

### ◆ 背景說明

由於新興生物科技技術之快速發展，細胞培養技術、細胞保存技術與基因重組技術逐漸成熟，國際上愈來愈多細胞或基因治療產品核准上市，用於過去傳統化學藥物無法治療之嚴重疾病。國際細胞治療學會 (International Society for Cellular Therapy, ISCT) 成立於 1992 年，目的在提供全球臨床醫師、分子細胞科學家、生技產業及各國法規單位一個細胞治療的教育訓練與交流的平台，並致力發展標準化製備及檢驗技術，提供製程專業管理及促進國際合作。

ISCT 於 104 年 05 月 27 日至 05 月 30 日於美國拉斯維加斯舉辦第 21 屆(2015)年會，聚焦於全球法規管理架構、研發及臨床試驗成果、產業管理現況，希望帶動新興生技細胞產業發展，以提供醫生及病人多元化及新穎之治療選擇。今年議程安排為 05 月 27 日為 Global Regulatory Perspectives Workshop; 05 月 28-30 日共安排六場 Plenary Sessions 分別為 Mesenchymal Stem Cells (MSC) Biology、Cellular Immunotherapy、Advanced Phase Clinical Trial Updates, Enabling Practices for Commercialization、Tissue Engineering、The Role of Not-for-Profit Organizations in Advancing Cell Therapies。可以發現

細胞免疫療法及組織工程為新趨勢。

1968 年第一例骨髓移植成功，開啟「人類細胞」應用於疾病治療，此種治療與傳統藥物治療模式截然不同，歐美地區對於細胞治療的概念與技術發展居於全球領先地位，美國食品藥物管理局在 1997 年，首先核准了第一個細胞治療產品 Carticel®，其利用自體的軟骨細胞，來修復受損的軟骨組織。接著陸續核准自體纖維母細胞(fibroblast)或角質細胞(keratinocyte)，修復受損的皮膚。另外，於 2010 年核准攝護腺癌疫苗 Provenge®，利用基因工程技術產生的融合抗原 (fusion recombinant protein PAP-GM-CSF) 與病人自體的 Antigen Presenting Cells (APCs)在體外培養後，再將此 APCs 注射回病人體內，激發 T 細胞的活化與增生，對抗癌細胞。歐盟在 2012 年，更核准了第一個基因治療產品 Glybera®，其利用 alipogene tiparvovec，來治療罕見 lipoprotein lipase (LPL) 缺乏之疾病。

因應細胞治療產品的多樣化及快速發展，臨床試驗、上市前審查及上市後管理之規範，為各國醫藥法規單位相當重視的一環。雖然台灣目前沒有細胞治療產品上市，但是有多項臨床試驗正在進行，近幾年來，衛生福利部食品藥物管理署積極建立細胞治療各項法規，並特別邀集專家成立再生醫學諮議小組提供科學建議，每年亦派員參與國際審查及法規會議，建置與國際接軌之法規科學環境，希望台灣有細胞治療產品上

市，提供醫療重症病人之治療新選擇。

## ◆ 議程內容摘要

### ◇ 國際法規簡介

細胞治療產品為一種新興生技產品，對於許多目前尚無有效治療方式或治療效果有限的疾病，例如：漸凍人、脊髓損傷...等，提供另一類治療選擇，也為病人帶來希望。因為細胞治療產品的製程與基因工程藥品、單株抗體的製程比較，所需的廠房相對精簡，製備過程相對容易，因此近幾年來細胞研究也蓬勃發展，成為全球醫藥生技產業發展之重點項目。對於如何管控並確保產品治療的安全、品質及有效，尤其是施用於人體後長期追蹤機制，是各國醫藥法規主管機關所面臨的共同挑戰，也是產品製造業者在研發及生產時的重要議題。

本次會議第一天之「Global Regulatory Perspective, GRP」論壇邀請美國、日本、瑞士、加拿大、英國、巴西等產官學研界代表，分享各國對細胞治療之管理法規及研發現況，並針對細胞治療或細胞治療產品之重要議題進行討論。以下僅摘要幾個重要國家法規管理：

#### 一、 台灣

本次會議台灣受邀以「Regulation of Cell Therapy Medicinal Products in Taiwan」為講題，介紹台灣細胞治療產品管理法規沿革、審查法規架構、申請流程、審查重點、面臨挑戰與未來規劃。台灣與各國不一樣之處在於「管理轉變」。

在 TFDA 成立之前(2010 年 1 月 1 日之前)台灣的細胞治療、基因治療是由(前)醫事處以「新醫療技術方式管理(medical practice)」，也就是說醫生執行細胞治療需要依據**醫療法**提出新醫療技術之人體試驗，經過多次人體試驗證實這種細胞或基因治療的新醫療技術是安全、有效，經過審核通過，新醫療技術將有可能轉變成常規醫療(routine treatment)，由醫師自行操作執行。例如：骨髓移植、臍帶血移植用於血液或先天性遺傳疾病治療，目前在台灣都屬於醫師自行執行的常規醫療。然而，TFDA 成立以後，所有細胞或基因治療轉而由 TFDA 以醫藥產品(medical product)的概念管理，需要符合 GLP, GCP, GMP 等相關產品規範。這項「管理轉變」主要原因有三點：第一、細胞經過較複雜之處理過程 (例如：培養、分化等)，可能改變原來的細胞屬性，不是單純組織細胞移植的概念，所以需要對製程及安全加以嚴格審查及管理。第二、不同場所培養製造出來的細胞特性不一定相同，需要個別審核、稽查甚至檢驗，確保產品品質。第三、先進國家已將經「複雜程序製造處理」的細胞治療產品列入



「生物製劑」或「醫療器材」之產品上市管理途徑，即需要查驗登記程序取得許可證。

目前台灣雖然沒有核准細胞療產品上市，但約有 40 多件學術研究臨床試驗正在執行中。針對細胞治療產品之審查，TFDA 已成立再生醫學諮議小組提供 TFDA 未來在細胞治療產品審查標準及管理政策之建議。另外，TFDA 也陸續公告相關的基準及審查重點供業者研發之參考，未來也規劃修正查驗登記審查準則及藥事法，清楚定位細胞治療產品或是基因治療產品。

另外，TFDA 將於 11 月 19-20 日於台北張榮發基金會舉辦國際細胞治療論壇(International Forum on Regulation of Cell Therapy, IFRCT)，預計邀請美、歐、日、韓、中、新加坡等法規單位及學術、產業代表，分享最新細胞治療管理及研發資訊。

## 二、 巴西

巴西政府 2008 年結合衛生主管機關、學術研發機關及產業發展管理機關，共同建置國家細胞治療聯絡網，目前已有 8 家細胞操作中心、52 家實驗室。目前，所有細胞治療均須申請臨床試驗方可進行。

## 三、 美國

在美國基因或細胞治療這類的新興生技產品是由美國 FDA CBER 下的細胞組織及基因辦公室(Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies, OCTGT)負責管理，其業務範疇包括細胞治療、基因治療、細胞來源的醫療器材、人類組織物等。美國將人類細胞組織物統稱為 HCT/Ps (Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-Based Products)，並依據風險性的高低區分為 Public Health Service Act (PHS)第 361 與 351 兩個法規層次管理。

若人類細胞組織物同時符合下列四項條件：(1)細胞經過最小操作的 (minimally manipulated) 體外處理程序，不改變其原有生物特性；(2)執行與內因功能相似的作用(homologous use)；(3)不與其他物質併用；(4)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；以上則屬於 PHS 361 產品，這類產品不需要申請臨床試驗或是許可證核准，但是須要主動申請機構註冊(類似保存庫管理)，提供相關產品列表，並且需要符合捐贈者合適性判定(Donor Eligibility Determination)及優良組織操作規範(GTP)。若不能同時符合上述四項條件，則屬於 PHS 351 產品，須申請臨床試驗及上市前審查，以生物藥品或醫療器材管理。

美國 FDA 近年來公告各種精進審查流程策略及作法，例如：Fast

Track、Breakthrough Therapy、Accelerated Approval、Priority Review，對於使病人提早取得治療產品之條件及審查流程做了明確規定。

#### 四、日本

日本政府於 2013 年公告再生醫學推動法，目的在促進日本再生醫學產品的研發，期許 2020 年前達到人工誘導性多功能幹細胞(Induced pluripotent stem cells, iPS cells)進入臨床試驗，並且成功發展各項 iPS cells 新藥篩選平台。為配合再生醫學政策推動，日本於 2013 年亦完成藥事法修訂，特別增加醫療器材及再生醫學專章。在審查流程上也做了突破性革新，建立有條件先行核准上市的機制(conditional approval)，使再生醫學產品可以在足夠臨床前試驗、初步的療效及確認性安全性證據的支持下，先行上市使病人可盡早取得相關治療。但是，需要於七年內完成療效及安全再確認臨床試驗，重新再評估是否可以上市。除此之外 2013 年也公告再生醫學安全性確保法，並於 2014 年正式施行。

在再生醫學安全性確保法中，管理範疇主要是對自由診療及學術研究之細胞治療，並且依據細胞特性再分低、中、高風險分流管理。低風險細胞產品由「認定再生醫療等委員會(由再生醫療等技術、法律專

家等人士組成，並獲厚生勞動大臣承認)」審核。中風險細胞產品則由「特定認定再生醫學委員會(從認定再生醫療等委員會之中選出具備高度專業審查能力且為第三者之人士組成)」審核。高風險細胞產品除了須經「特定認定再生醫學委員會」審核外，還需由「厚生科學審議會」審查通過後(90 天)，才可以執行。

日本也對細胞治療產品之生產製造場所進行規範，並於今(2015)年公告優良組織細胞規範(GTCP)，所有細胞治療操作場所均需要符合此規範，並且有查核機制。

## 五、 中國

中國於今(2015)年預告 2 項(幹)細胞治療相關審查基準(草案)，目前正在蒐集各界意見，管體方式也逐漸邁向國際一致性。(幹)細胞治療只能在中國核准的三級甲等醫院進行，為確保細胞治療產品之安全，China FDA 得監督醫院進行細胞治療。本次會議中國並未派員，是由日本學研代表 Dr. Akihiro Shimosaka 代為介紹中國最新法規進展。

綜觀各國法規管理，對於超過最小操作(more than minimal manipulation)之細胞處理過程，例如：細胞培養、基因改造之細胞，大

都以高規格法規審查要求管理，並且需要優良組織操作規範(GTP)或是優良製造規範(GMP)進行查核。相反的，對於最小操作(minimal manipulation)之細胞處理，例如：離心、簡單分離程序之細胞，因為風險相對低，各國管理方式略有差別。另外，我們也可以發現目前未有一個細胞治療產品同時取得兩個國家的上市許可，除了是細胞治療產品本身特性外(例如：自體使用、種族差異性、免疫排斥性)，也意指各國審查要求尚未有共識。另外，學術單位對於分類上屬於醫療技術(medical practice)還是以醫藥產品(medicinal product)管理，有許多不同的意見及看法，對於單一次手術進行之自體使用細胞，其特性類似移植概念，應以醫療技術管理為宜。最後，隨著細胞治療法規逐漸公告，各國下一波管理重點朝向制定基因治療產品、複合性產品之管理規範，不難發現新興生技突破性進展，會帶動法規單位審查觀點之改變與前進。

另外值得注意的是各國法規單位逐漸建立優先核准上市機制，適用於細胞治療產品。例如：美國 Breakthrough Designation、歐盟 Adaptive Licensing Pilot Program 及 Shaping European Early Dialogues (SEED)，目的都是鼓勵業者與法規單位諮詢溝通，促進產品提早上市。

#### ◇ 免疫細胞療法

免疫細胞療法是利用自體免疫細胞來治療疾病的一種醫療方式，本次會議許多學研單位紛紛報告利用免疫細胞治療疾病之臨床試驗成果，尤其是癌症治療，被認為是手術、放射線療法或是化學療法外的選擇。因免疫細胞療法是利用自體的細胞，再經體外培養或修飾，然後回輸至身體，因此較無嚴重排斥反應產生，作用原理是透過對特定癌細胞進行專一性攻擊，並且透過免疫細胞具有記憶能力抑制癌症的復發。

日本將免疫細胞療法列為常規療法，但是隨著 2013 年再生醫學安全性確保法頒布，對於免疫細胞療法管理逐漸由寬鬆趨向嚴格。除了依據細胞處理過程之風險分低中高不同等級管理，另外對於細胞處理場所(cell processing center, CPC)嚴格實施查核及認證。美國則於 2010 年核准一項 Dendreon 公司研發製造的 Provenge®用於治療攝護腺癌，但是，Dendreon 公司也於 2014 年宣告破產，可見免疫細胞療法所需投入成本是很可觀。

目前常用的免疫細胞有自然殺手細胞(NK cells)、樹突細胞(Dendritic cells)。其中樹突細胞具有呈現抗原能力，NK 細胞具有辨認並毒殺癌細胞能力，藉由彼此相互調控機制，可以對抗外來病原或非屬自己身上正常的細胞。因此，若能在體外大量培養並活化免疫細胞，再將它們注射回體內，就能應用於疾病治療。然而，最困難處在於培養免疫細胞，因

個體差異性可能未能達預期效果。美歐管理方式是依據實證科學結果，需有臨床試驗數據證實療效性，才有可能核准上市，這一點是和日本管理方式非常不一樣。

#### ◇ CAR-T 細胞介紹

嵌合抗原受體重組 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T-cell immune therapy, CAR-T) 治療是近年來非常熱門的治療方法，主要是臨床試驗陸續顯示正面的結果。國際間大藥廠例如：諾華、輝瑞都有研發 CAR-T 相關產品。

CAR-T 治療是先由病人身上分離 T 細胞再利用基因工程重組技術，讓 T 細胞表現辨識並激活訊息傳遞的接受體，經改造過的 T 細胞就變成 CAR-T 細胞，其具有尋找及辨識癌細胞的能力，並發動攻擊殺死癌細胞。CAR-T 細胞需在體外大量培養，最後才能回輸到病人體內。全球有多項 CAR-T 治療臨床試驗正在進行。

CAR 的設計包含三部分，Ectodomain、Transmembrane domain 以及 endodomain，目前已改良到第三代。Ectodomain 最為重要，是一段單株抗體多樣性片段(single-chain variable fragment, scFv)，主要是藉

此和目標分子結合。第一代無法有效傳遞訊息，因此第二代加入 co-stimulator，第三代則有更多的 co-stimulator 可有效進行訊息傳遞。



## 心得與建議

1. 從國際細胞治療發展，檢視台灣細胞產業需要什麼，大致歸納如下：

(一) 政策支持：目前行政院科技會報辦公室、科技部、經濟部、衛福部、國發會等政府單位，已積極制定各項政策，例如：行政院生技產業策略諮議委員會(BioTaiwan Committee, BTC)、臺灣生技產業起飛行動方案、臺灣生物經濟產業發展方案、生產力 4.0。希望在各部會能落實生技產業政策，避免只是口號。

(二) 法規環境：法規科學為實證本位 ( evidence based )，以科學數據為依歸，新藥開發須以法規科學為根本，因此完善法規基準，將加速新藥開發。食藥署已依據細胞產品全生命週期建置相關管理規範，例如：藥品專案諮詢輔導作業要點(100.08.02)、人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準(103.09.17)、人類細胞治療產品查驗登記審查基準(104.07.13)、人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準(草案)(104.04.10)，並且管理思維改變逐漸從保護大眾健康(protect public health)到促進大眾健康(promote public health)，相信台灣應該很快會有第一個細胞產品上市。

(三) 轉譯醫學 (from bench to clinical)：轉譯醫學是指將基礎醫學的研究能夠直接和臨床治療上連結的一個新的思維。過程上可以分為：研究疾病的病理機制、臨床病人所展現的疾病特徵、進行系統的研究與分析，發展特定藥物開發、以所獲得特定藥物進行疾病治療。台灣學術研究堪稱與美歐並駕齊驅，但是真正 MIT(made in Taiwan)產品並不多，因此如何將學術成果轉而產品上市，是需要銜接與強化。

(四) 人才需求：從研究發展、新藥開發、臨床試驗、產品行銷需要各種人才。以新藥開發廠商以及臨床試驗來說，除臨床醫師外，尚需藥學、統計及資訊、品管及品保、行銷、國際法規等跨領域專業技能人才。目前台灣細胞治療產業以小型企業為主，與國際大藥廠(BIG PHARMA)相比，跨領域人才使用尚未健全。例如國內細胞治療公司多數缺乏藥師，對於藥政法規、臨床試驗及查驗登記要求，一知半解。因此，國內細胞治療產業需要先加強法規訓練，才能談產品查驗登記申請與上市。

2. ISCT 年會為全球細胞治療產官學研的重要聚會，議程固定會安排一天 Global Regulatory Perspective (GRP)，邀請各國法規管理單位討論最新法規進展與科學審查，甚至由產業界提出個案進行討論。

今年 ISCT 年會在美國拉斯維加斯舉行，我國產業界及學術界約 10 人參與，積極參與各項展示及會談，展現我國細胞治療之發展潛力。

3. ISCT 年會每年都會在不同的國家舉行，例如：紐西蘭、法國、美國等，明年(2016)年 ISCT 年將在新加坡舉辦，我國應該積極爭取在台灣舉辦 ISCT 年會，除了可以邀請到國際重量級人物、國際細胞治療大廠來到台灣，讓所有國內研發業者及廠商受益，也可以引導議題，擴大我國國際的影響力。國際大廠商來到台灣，可以增加與國內業者媒合的各種機會，投資台灣並且引進新興技術，嘉惠國人。
4. 從這次年會不難發現各國法規單位對於治療嚴重或威脅生命的疾病，都有制定快速審查機制，尤其對研發細胞治療產品的廠商而言，無非是一大福音。因為通常這類新興生技藥品宣稱適應症都是以目前無有效治療方式的疾病為主。美國已公告突破性審查認定機制 (Breakthrough therapy designation)、日本也有 SAKIGAKE 策略、藥機法再生醫學產品有條件核准機制(conditional approval)，以及歐盟 Adaptive Pathways Pilot，都是期望縮短藥物研發時程，讓民眾及早取得藥物使用。台灣應研究國際相關作法，訂出適合我國國情快速核准上市的機制。
5. 檢視今年國內出席年會的情形，其實並不多，可能原因是報名費用

昂貴，或是距離太遠，未來應加強鼓勵國內學術單位或業者積極參與這類國際性活動，促進國際合作。當然，今年年底將在台灣舉辦國際細胞治療法規論壇，邀請國際 15 名專家學者分享法規審查、研發製造以及使用經驗，希望國內有興趣人士踴躍出席。