

出國報告（出國類別：會議）

## 2019 年亞洲細胞治療組織(ACTO)年會

服務機關：衛生福利部

姓名職稱：劉簡任技正越萍、李專員巧玲、潘薦任技士佩琪

派赴國家/地區：日本/札幌

出國期間：108 年 11 月 6-10 日

報告日期：109 年 2 月

## 摘要

2019 ACTO 年會(The 10th Meeting of Asian Cellular Therapy Organization)於 108 年 11 月 7 至 9 日在日本札幌舉行，除亞洲各國醫療專業、學術研究、產業人士、政府單位外，亦邀請歐美相關領域專家，共同交流世界各國最新政策及相關醫學研究與產業發展。2019 年會以細胞治療的未來為主題，對於 CAR-T、癌症細胞治療及組織工程相關研究發展、基因治療與細胞治療產品的品質管理議題等，都有相關研究報告。本次年會亦邀請衛生福利部食品藥物管理署吳秀梅署長擔任細胞治療法規座談之與談人，與各國相關行政單位主管，交換再生醫療管理相關經驗，以精進再生醫療產品管理，促進各國法規調和。會後亦參訪北海道大學醫院之細胞製備場所，實地瞭解日本細胞製備環境與實務作業。

# 目錄

摘要 .....	2
目錄 .....	3
壹、目的 .....	4
貳、過程 .....	5
一、行程 .....	5
二、專題演講及座談摘要 .....	5
參、心得及建議 .....	11

## 壹、目的

Asian Cellular Therapy Organization (ACTO) 為亞太地區重要的細胞治療學術性組織，成員來自亞洲區各國，近年來，其年度會議成為亞洲區重要的細胞治療領域活動，對於推動國際再生醫療管理法規調和，亦不遺餘力。

我國自 106 年起，因應再生醫療的發展，開始研議訂定相關法規，包括「再生醫療製劑管理條例草案」（前身為 106 年公告之「細胞及基因治療產品管理法草案」）、「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」開放 6 項細胞治療技術，在世界各國中，屬於先進之立法。為參考各國相關管理經驗，本部自 107 年起，即派員參與 ACTO 年會，與各國先進交流學習，並於 107 年及 108 年 ACTO 年會，就國內法規研擬近況，進行專題報告。

2019 ACTO 年會 (ACTO 2019) 於 109 年 11 月 7-9 日於日本札幌召開，為該組織的第 10 次年會，會中除邀請相關政策、醫療專業、學術研究及產業人士參與，亦邀請歐美相關領域之專家共同進行交流。本次會議邀請食品藥物管理署吳秀梅署長，與各國政府單位代表，共同對談再生醫療產品管理所遭遇之問題，以促進再生醫療法規調和。

## 貳、過程

### 一、行程

日期	行程
108.11.6	抵達日本札幌新千歲機場
108.11.7	參加 ACTO 年會
108.11.8	參加 ACTO 年會
108.11.9	上午：參加 ACTO 年會 下午：參訪日本北海道大學附設醫院及其細胞製備場所
108.11.10	離開日本札幌，返臺

### 二、專題演講及座談摘要

#### (一) 日本再生醫療產品管理思維

日本政府於 2013 年通過再生醫療推動法( **Regenerative Medicine Promotion Law** ) 後，陸續於 2013 年底修訂再生醫療安全性確保法 ( **Act on the Safety of Regenerative Medicine, ASRM** ) 及藥事法改正法-藥品醫療機器法 ( **Pharmaceutical and Medicine Device Act, PMD Act** )，並於 2014 年 11 月 25 日開始實施。法規架構確立後，產業可依藥事法改正法規定，經有條件加速核准機制，加速產品商業化，目前已有 7 項產品透過此機制核准上市，同時亦可取得健保給付。

日本政府積極發展加速核准再生醫療產品上市途徑，挑選有發展潛力之產品臨床試驗予以輔導，以縮短產品上市的時間，使創新性的醫療產品能提早運用於有需要的病人，因產品可能缺乏隨機對照試驗 ( **Randomized controlled trial, RCT** ) 亦遭受國際主流期刊對於其審查機制之質疑。相較於傳統藥品的研發上市過程，一般需經過三階段臨床試驗，並進行產品上市後的不良反應監測，日本的加速核准機制，可能僅收集有限個案的臨床試驗結果，初步確認其安全性及可能效益，產品最終效益評估，主要依靠上市後收集到的真實世界證據 ( **Real World Evidence, RWE** ) 支

持。

RWE 於新藥研發上的應用，在國際間已經引發諸多討論，因為新藥上市的研發成本逐漸提高，且某些藥品的治療對象，難以尋得臨床試驗的對照組，若依循傳統臨床試驗模式，產品難以研發上市，有需要的病人也無法得到治療。但相對於臨床試驗經過周延的試驗設計，真實世界數據（Real World Data，RWD）形成 RWE 的過程，著重於所收集數據之品質與標準化、資料分析設計。日本從 2017 年起開始研擬運用 RWD 作為產品研發運用之指引，預計於 2019 年完成草案，2020 年啟動與專業人士間的討論。

再生醫療產品的品質管理，也是當前日本政府關心的課題。相較於一般的生物藥品，人類細胞組織產品的品質管理，絕大部分取決於製程管理（in-process control），因此，如何持續促進製程設計、過程品質確效與驗證等品質，仍充滿挑戰，日本接下來也期望能發展評估產品成效的系統，以確認產品有效性。

## (二)日本細胞與組織產品之醫療給付

在日本，細胞治療技術為自費醫療，但再生醫療產品則可得到健保給付，目前日本許可的 7 種再生醫療產品，有 4 種被歸類於藥品，3 種歸類於醫材。

日本健保對於醫材的給付方式，分成單純給付醫材項目（如心臟節律器），或是給付特定醫療技術，將醫材包裹於服務中給付（如 MRI），或給予特定醫材額外的技術服務費。健保對於醫材的定價，有公開與大眾討論的機制，製造廠商有機會表達其對定價的建議，且每 2 年會進行檢討。但包裹於服務中給付的醫材，就缺乏這種公開討論機制，僅參考專業意見，也無價格檢討機制。

再生醫療產品的製程與配送方式，與傳統醫材不同，自體移植與異體移植產品的製程與配送也各自不同，依日本現有訂價經驗，仍不足以勾勒出此類產品於定價時應考量的各個面向。

## (三)細胞治療法規座談

座談會邀請了韓國 Korea Food and Drug Administration、新加坡 Advanced Therapy Products Branch at Health Sciences Authority、義大利 National Centre for Evaluation and Control of Medicines、泰國 Thailand Food and Drug Administration、日本 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 代表，及我國食品藥物管理署吳秀梅署長，共同就細胞治療的法規管理的 3 項議題，進行座談。

### **議題一：GMP interpretation and harmonization**

本項座談主題，為探討新興醫療產品從研發過程到臨床使用各階段，對於製程符合 GMP 標準的必要性，及各國法規現況。

歐盟對於傳統藥物的製造品質要求，一般遵循 GMP 標準，有鑑於新興醫療產品（Advanced Therapy Medicinal Products，ATMP）與傳統藥物的差異，對於 ATMP 訂有新的 GMP 標準，以供臨床試驗及產品製造遵循；若製程屬最小操作，不被認定為 ATMP，則不需要遵循該 GMP 規範。

日本對於人類細胞組織產品，另訂有 GCTP（Good gene, Cell, Tissue based Product Manufacturing Practice），由 PMDA 負責相關認證工作，對於臨床試驗階段的產品，則要求製程遵循 GCTP，但不進行實地查核，目前日本也在討論，對於臨床試驗階段的產品，研訂相關 GMP 規範。對於醫院執行之細胞治療技術，另訂有類似 GMP 的指引，但沒有一致性的規範。

至於韓國、新加坡及泰國，對於新興醫療產品的品質要求，無論是在臨床試驗階段、或是上市後的產品，都要求遵循 GMP 規範；新加坡對於初期臨床試驗階段的產品，要求遵循 GMP，後期臨床試驗及上市後產品，即使有可能在醫院製造，均需要在經 GMP 認證的場所製造。

即便多數國家對於新興醫療產品製造場所，要求符合 GMP 標

準，但對於製程中所使用試劑，則沒有一致性的規範或品質要求。在日本，醫療機構所屬細胞製備場所，雖通過 GMP 認可，所使用的試劑，多數未經 GMP 認證，泰國也有相似情形；以培養基( medium ) 為例，目前細胞製備場所在製程中所使用的培養基，多屬研究用，非 GMP 認證產品，認為或許是因價格考量，為使病人可以較合理的價格接受細胞，而採用研究等級試劑。

歐盟、韓國及新加坡對於產品製造廠，要求通過 GMP 認證，但對於製程所使用試劑，目前沒有一致性的規範。歐盟尚無核准試劑 GMP 等級之法規架構，但對於生物試劑訂有管理標範。

## **議題二：Regulation of autologous cell therapies**

自體細胞移植之細胞治療，在各國間並無一致性的管理架構，因為無論是就使用目的，或是操作技術，於臨床實務端各有見解，也因此反映在各國法規管理架構上。歐盟對於此類治療，是以是否符合最小操作原則，進行後續的監管，在新加坡，則認為若非同源使用，則應視為產品規範，但如日本、泰國、韓國及臺灣等國，則視技術擁有者對於該技術的定位，予以管理，若技術擁有者將該自體細胞治療技術定義為醫療技術，就會依循當地醫療法相關規定管理，若技術擁有者認為該技術有發展成產品的潛力，亦可申請上市。

以 CD34+細胞治療脊髓損傷為例，在新加坡，因為該治療技術非屬同源使用，因此將會以產品方式監管，但在日本、泰國、韓國等國，如醫療機構不認為該技術能發展為產品，或主動申請產品上市查驗登記，將會以醫療技術形式，與許醫療機構執行。

## **(四) CAR-T 免疫治療研究與瓶頸**

CAR-T 免疫療法全名為 Chimeric antigen receptor T-cell therapy，中文是嵌合抗原受體 T 細胞療法，是利用基因工程技術改造 T 細胞，使其可辨



識癌細胞表面抗原，進而毒殺癌細胞，達到治癒癌症的效果，目前也有此類產品上市，主要多針對可呈現 CD19 表面抗原的淋巴癌或白血病等，對於實體癌症的治療，則多於研究階段。

CAR-T 治療癌症的關鍵，在於找出適當的癌細胞表面抗原，血液惡性腫瘤相較於固體癌，除了有明確、容易辨識的癌細胞表面抗原，血液及淋巴球屬循環系統，雖遊走於人體，但細胞懸浮於血液組織間，以免疫細胞毒殺的效率也較佳。因此，目前 CAR-T 於實體癌治療的研究，除了找出適當的癌細胞表面抗原外，如何呈現抗原，加速細胞毒殺反應，都還待研究。除此之外，即便已上市之 CAR-T 製劑，在臨床運用上仍存在待解決的問題，如疾病經治療後仍有復發能性、治療期間嚴重副作用處理、細胞製品研發及品質管理、價格等問題。

## (五) 北海道大學醫院細胞製備場所

北海道大學醫院為北海道大學醫學部及牙醫部附屬之教育研究單位，於 2003 年整合醫學部及牙醫部附屬醫院成立，是北海道重要的醫療及醫學教育單位，病床數約有 900 餘床，職員人數約 1,500 人。

北海道大學醫院細胞製備場所，隸屬於該醫院之研究開發中心，通過 GMP 認證，總面積為 230 平方公尺，設有 4 個細胞製造室，其中 2 個為開放式製造室，2 個為閉鎖式製作室，另有 1 個專屬造血幹細胞相關製劑的製備空間，以及行政處理、環境監控、細胞儲存、進出控制與教學觀摩等設施。製備場所內部，依據各個空間不同，調整正負壓力配置與氣流、溫度等環境狀況，且均為自動監控，所有空調與電力的管線，則採明管設置，隔間設有透明窗戶，方便教學觀摩。



食品藥物管理署吳秀梅署長參加年會座談



會議中與我國參加年會人員合影



會議剪影

資料來源：衛生福利部整理

## 參、心得及建議

本次 ACTO 年會，將會議重點放在細胞治療的研究發展上，除了來自各界專家的專題演講，分享研究成果，同時也有相關領域研究人員的論文發表，呈現亞洲地區強大的研發能量。日本相較於其他國家，對於細胞治療或再生醫療，在政策上採取更為開放的態度，提供更積極、使細胞治療技術優先應用、或產品提前上市的機制，對於此類產品的上市後監管，也更著重採納真實世界證據對於產品治療效果的佐證。

細胞治療產品的製造品管，多數國家以 GMP 作為製造場所的品質管理要求，但可能會視此類產品特性，訂定專屬細胞製品之 GMP 標準。細胞製程與傳統生物、化學藥物的製程迥異，過程中所使用試劑也可能來自其他類型生物製劑，目前觀之，多數國家未對於細胞製品使用試劑採取嚴格的品質管理要求，如應使用經 GMP 認證製造者，特別是對於醫療機構製作之細胞製品；歐盟目前對於細胞製品使用試劑，亦未明訂相對應之品質管理法規框架。這或許是因為，此類產品市場規模較小，或許也有產品定價的考量，但隨著產業市場擴大，未來主管機關仍需面對此類管理課題，需要更進一步與各國交換管理經驗。

細胞治療產品的定價，綜合了研發、試劑與製程品管、無菌環境與微生物感染管控、小規模製程等考量。免疫細胞治療或其他類似新興醫療產品的性質，以已經上市的 CAR-T 產品為例，需取得病人的細胞做為原料，製造治療所需細胞，日本已上市之細胞層片產品亦同，尚無法避免在特定製程階段的客製化製程，這樣的小規模製程使得製造成本居高不下。因此，如何使病人得到治療，成了此類產品上市後，另一個受到關注的課題。日本已核准上市的細胞治療產品，目前均獲得健保給付，但對於安全性與成效尚無完整實證資料的新興產品，其他國家或許沒有如此積極的保險給付規劃。在優先得到治療，及承受治療風險及高價藥物的取捨之間，仍仰賴更多藥物經濟評估相關領域的研究。