

出國報告(出國類別:開會)

第八屆亞洲細胞治療組織研討會
(Asian Cellular Therapy
Organization, ACTO)

服務機關:衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱:吳秀英副署長

派赴國家:日本

出國期間:106年10月26日-10月29日

報告日期:106年11月14日

摘要

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)於2011年5月成立,其成立目標為開創亞洲地區細胞治療之發展,為亞洲地區細胞治療交流平台。為了促進亞洲地區各國間細胞治療合作與發展,ACTO今年於10月26日至10月29日於日本舉辦第八屆研討會,特別邀請本部醫事司石崇良司長及職吳秀英一同擔任講者,介紹台灣再生醫學及細胞治療現況及未來管理方向,本次會議中最引人注目的是CAR-T療法,主要是因為美國FDA於今年8月剛核准諾華(Novartis)旗下的CAR-T療法Kymriah (tisagenlecleucel)上市,這是美國第一個核准上市的基因療法。目前自體移植(autologous) CAR-T cells對於不同的血癌疾病已有很不錯效果且由於其是可以商品化,所以預估此會讓由傳統的autologous轉到同種異體之使用(3rd party allogeneic setting。),而未來CAR-T在治療solid tumor方面,也是一個值得重視議題。

另外,來自臍帶之間質幹細胞(umbilical cord mesenchymal stromal cells, UC-MSCs)之臨床運用也引起大家注意,主要是因為來自臍帶之間質幹細胞有非常多的優點,包括在收集臍帶過程中沒有不良反應、易收集、較少倫理問題、易分化為各種細胞,包括神經細胞,又有強的免疫抑制能力、可以提供細胞修護的重要因子,所以日本最近建立UC-MSCs銀行,又稱IMSUT CORD以供臨床及研究用,這值得我們去省思。

在法規科學探討的部份,大會邀請韓國、台灣、中國、歐盟、日本等計8人報告各國法規最新進展。石崇良司長及吳秀英副署長報告台灣對細胞治療會參考日本作法,區分為醫療技術及產品二個方面來管理,在醫療技術部份會依其風險高低來決定應該執行臨床試驗或是可以特管辦法,由醫事司來管理,至於細胞或基因治療之產品管理,則將由食藥署訂定專法來管理。

此次之出國,除學習到最新的再生醫學等最新的知識,並了解各國法規之管理,而在亞洲的國家中,韓國及日本在此方面是發展最快之國家,韓國政府為此特別為業者推出Priming Water Project,協助業者進行scientific assistance program,日本則為加速審查推出Forerunner review,以加速產品審查都值得我們學習。

目次

- 壹、 目的
- 貳、 行程安排
- 參、 心得內容及過程
- 肆、 建議事項

壹、目的

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)於 2011 年 5 月成立，其成立目標為開創亞洲地區細胞治療之發展，為亞洲地區細胞治療交流平台。該組織每年不定期舉辦國際性研討會，邀集產官學界人士參與並就各國法規管理、再生醫學及幹細胞移植等議題進行交流討論。

本次會議主要目的是由我和醫事司石司長報告台灣的細胞治療現況及未來之方向，另亦吸取各國代表報告其國家細胞治療最新進度與臨床經驗分享，如再生醫學、幹細胞移植現況及間質幹細胞臨床試驗等議題。藉此了解各國細胞治療運作及法規管理，更進一步與國際接軌及法規協和化，提升我國在國際上的能見度，確保國人健康。

貳、行程安排

日期	行程	備註
10/26(四)	啟程	09:00-12:55 台北-東京
10/27(五)	參與會議	(上午)再生醫學探討 (下午)幹細胞移植應用及現況
10/28(六)		(上午)間質幹細胞探討 (下午)特別演講及專家學者經驗分享
10/29(日)	返程	(上午)法規科學研討擔任講者，介紹台灣再生醫學法規管理及未來細胞治療方向 14:15-17:15 東京-台北

Day 1 **Friday, October 27**

- 9:00~9:10 Opening Remarks
Keiya Ozawa
(ACTO 2017 President / The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT))
- 9:10~11:15 Regenerative Medicine (**JSRM-ACTO Joint Symposium**)
Chairpersons: Yao-Chang Chen, Yoshiki Sawa
- JSRM-1: Yoshiki Sawa** (Osaka University, Japan)
"Development of Myoblast Cell-Sheet Transplantation Therapy "Heart Sheet" for Advanced Cardiovascular Disease"
- JSRM-2: Hiromi Kojima** (The Jikei University School of Medicine, Japan)
"Realization of middle ear mucosal regeneration by cultured nasal mucosal epithelial cell sheet transplantation"
- Koichi Nakayama** (Saga University, Japan)
"Scaffold-free Bio-3D Printing for Solid organ fabrication"
- Jay Lee** (Medipost Co., Ltd., Korea)
"Optimized paracrine action of MSC for treatment of alopecia"
- Michael Milyavsky** (Tel Aviv University, Israel)
"Regulation of DNA Damage Response in Human Normal and Leukemic Hematopoietic Stem Cells"
- 11:25~12:05 Special Lecture I *Chairperson: Tomomitsu Hotta*
- Nagahiro Minato** (Kyoto University, Japan)
"T cell meets cancer; lesson from checkpoint blockade therapy"
- 12:15~13:05 Luncheon Seminar I sponsored by **ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.** (Satellite Room A)
Takahiro Ochiya (National Cancer Center, Japan) *Chairperson: Atsushi Miyajima*
"Generation of Liver Progenitor Cells by Small Molecules"
- 12:15~13:05 Luncheon Seminar II sponsored by **Hitachi Chemical Co., Ltd.** (Main Hall)
Kazuchika Furuishi (Hitachi Chemical Co., Ltd.) *Chairperson: Tomoya Sato*
"Enabling Global Regenerative Medicine Development and Commercialization"
- 12:15~13:05 Executive Committee meeting (Rm 3201) *Chairperson: Akihiro Shimosaka*
- 13:15~15:15 Stem Cell Transplantation *Chairpersons: Saengsuree Jootar, Mine Harada*
- Kai-Yan Liu** (Peking University, China)
"Recent Development of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China"
- Jih-Luh Tang** (Taiwan University, Taiwan)
"Current Status and Future Perspective of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Taiwan"
- Suradej Hongeng** (Mahidol University, Thailand)
"Is Haplo-Identical SCT a Feasible and Safe Treatment Option for Patients with Genetic, Non-Malignant Disorders?"
- Ho Joon Im** (Asan Medical Center Children's Hospital, Korea)
"Graft manipulation in haploidentical hematopoietic cell transplantation"
- Yoshinobu Kanda** (Jichi Medical University, Japan)
"The effect of HLA-mismatch on transplant outcome in Japan"
- Mickey Koh** (St. George's Hospital, Singapore)
"The Evolving Roles of Stem Cell Transplants and Cellular Therapy"

15:30~17:10 Technical Seminar

Moderators: Yuji Heike, Il-Hoan Oh

Sebastian Rodriguez (Fluidigm Japan K.K.)

"Robust and sensitive immune monitoring using Helios™ mass cytometry, a CyTOF® system"

Anant Tucker (Sysmex Corporation)

"Creating Unique Diagnostic Value"

Setsuko Hashimoto (CellSeed Inc.)

Chairperson: Toshihiro Maeda

"Developing Regenerative Medicine using Cell Sheet Engineering"

Yumi Matsuzaki (Shimane University, Japan / PuREC Co. Ltd.)

"Purified human bone marrow derived mesenchymal stem cell "REC""

Taka-aki Sato (Shimadzu Corporation) sponsored by Kohjin Bio Co., Ltd.

"The Leading-edge Applications of Mass Spectrometry in the Drug Discovery and Diagnosis"

17:20~17:45 Evening Seminar I -① sponsored by **SHIBUYA CORPORATION** (Main Hall)

Mamoru Kokubo (Shibuya Corporation)

Chairperson: Hiroyuki Nayama

"Shibuya Initiatives and Activities for Regenerative Medicine"

17:45~18:10 Evening Seminar I -② sponsored by **Gene Therapy Research Institution Co., Ltd.** (Main Hall)

Shin-ichi Muramatsu (Jichi Medical University, Japan)

Chairperson: Katsuhito Asai

"Cell therapy for Parkinson disease"

17:20~18:10 Evening Seminar II sponsored by **Miltenyi Biotec** (Satellite Room A)

Dirk Balshuesemann (Miltenyi Biotec)

Chairperson: Akihiro Shimosaka

"Immuno-Oncology – Activities and solutions offered by Miltenyi Biotec"

Yingzi Ge (Miltenyi Biotec)

"Partner in personalized cell and gene therapy from A to Z"

18:10~19:10 Best Abstracts (**CHA Award**)

Chairpersons: Yoichi Takaue, Abbas Ghaderi

19:30~ Speakers Reception (Invitation-only)

- 8:30~10:30 MSC (mesenchymal stem/stromal cell) (ISCT-ACTO Joint Symposium)
Chairpersons: Jacques Galipeau, Akihiro Shimosaka
- ISCT-1: **Jacques Galipeau** (University of Wisconsin, USA)
 "MSC potency assays – An ISCT perspective"
- ISCT-2: **Oscar Lee** (National Yang-Ming University, Taiwan)
 "Translational Application of Mesenchymal Stem Cells: Treatment of Spinocerebellar Ataxia as an Example"
- Shinn-Zong Lin** (Tzu Chi University, Taiwan)
 "Pilot Trials of Adipose Tissue Derived Stem Cells in Treating ALS"
- Abbas Ghaderi** (Shiraz Institute for Cancer Research, Iran)
 "Adipose-derived stem cells: a friend to be watched out"
- Shuji Terai** (Niigata University, Japan)
 "Stem cell therapy for liver cirrhosis - From autologous cell to allogeneic cell -"
- Tokiko Nagamura** (IMSUT, Japan)
 "Characteristics and clinical applications of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells"
- 10:30~12:10 Immuno-regulation & Therapy
Chairpersons: Jaeseung Lim, Sumimasa Nagai
- Jun Ren** (Capital University, China)
 "Molecular phenotyping of CD8+PD-1+ T-cells in the adoptive T cell immunotherapy determine the clinical responses"
- Seok-Goo Cho** (Catholic University of Korea, Korea)
 "T cell Immunotherapy for EBV-associated Tumor and CMV Reactivation"
- Satoshi Takahashi** (IMSUT, Japan)
 "Virus-specific T cell therapy in Japan"
- Noriko M Tsuji** (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology: AIST, Japan)
 "Double-Stranded RNA in Commensal and Probiotic Lactic Acid Bacteria Boost Protective Immunity via Interferon- β Production"
- Troels Jordansen** (Glycostem, The Netherlands)
 "NK cell based therapy"
- 10:40~12:10 **FIRM** (Forum for Innovative Regenerative Medicine) Session (Satellite Room A)
 [Japanese public-private partnership for standardization of testing methods for the tumorigenicity of pluripotent stem cell-derived cell therapy products]
Chairperson: Keiji Yamamoto
- Akihiko Azuma** (FUJIFILM Corporation)
 "The outcome of discussion on validation test methods of Tumorigenicity for evaluating pluripotent stem cell-derived products"
- Hiroto Bando** (Takeda Pharmaceutical Company Limited)
 "Consideration for ensuring the quality and comparability of pluripotent stem cell-derived products"
- Hitoshi Naraoka** (Astellas Pharma Inc.)
 "Evaluation of biodistribution of pluripotent stem cell-derived products"

- 12:20~13:10 Luncheon Seminar III sponsored by **Takara Bio Inc.** (Satellite Room A)
Ken Ohmine (Jichi Medical University, Japan) *Chairperson: Keiya Ozawa*
 "Clinical development of CAR therapy in patients with hematological malignancies:
 the current enthusiasm for cutting-edge technology"
- 12:20~13:10 Luncheon Seminar IV sponsored by **TES Holdings Co., Ltd.** (Satellite Room B)
Yoichi Yamada (TES Holdings Co., Ltd.) *Chairperson: Yusuke Suzumura*
 "Clinical practice of bone regeneration by regenerative medicine with mesenchymal stem
 cells - possibility of various disease application"
- 13:20~13:40 General Meeting
Akihiro Shimosaka (ACTO Chairperson)
- 13:40~14:10 Presidential Lecture *Chairperson: Willem Eduard Fibbe*
Keiya Ozawa (IMSUT, Japan)
 "Recent development of CAR-T cell therapy and future directions"
- 14:10~14:50 Special Lecture II *Chairperson: Shuichi Taniguchi*
Willem Eduard Fibbe (Leiden University, The Netherlands)
 "Dissecting Heterogeneity and Potency of Mesenchymal Stromal Cells"
- 14:50~15:30 Special Lecture III *Chairperson: Shinn-Zong Lin*
Hideyuki Okano (Keio University, Japan)
 "iPSCs-based Cell Therapy and Disease Modeling of CNS disorders"
- 15:45~17:50 Plenary Symposium (Gene-modified T Cell Therapy) *Chairpersons: Keiya Ozawa, Kai-Yan Liu*
Naoto Hirano (Toronto, Canada)
 "CAR therapy: Current status and beyond"
Shinich Kageyama (Mie University, Japan)
 "Clinical trials of TCR-gene modified T cell therapy for refractory cancer"
Jinming Dai (Genscript Biotech, China)
 "LCAR-B38M CAR-T Cells Achieved High Rate of Continuous Complete Remission (CCR)
 in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Patients"
Koji Tamada (Yamaguchi University and IMSUT, Japan)
 "Novel strategy of CAR-T cell therapy for solid tumors"
Yangbing Zhao (University of Pennsylvania, USA)
 "Engineering best in class T cells to treat cancers"
- 18:00~18:50 Evening Seminar III sponsored by **AnGes, Inc.** (Main Hall) *Chairperson: Makoto Otsu*
Masafumi Onodera (National Institute of Child Health and Development, Japan)
 "Stem cell gene therapy for primary immune deficiencies in Japan"
- 18:00~18:50 Evening Seminar IV sponsored by **Life Science Institute, Inc.** (Satellite Room A)
Mari Dezawa (Tohoku University, Japan) *Chairperson: Satoshi Morimoto*
 "Endogenous reparative Muse cells may provide novel therapeutic approaches"
- 19:00~ Gala Dinner (Restaurant "ESPERANCE" in the St. Luke's International Hospital)
- 19:00~ Special Evening Seminar with Cruising Dinner *Chairperson: Akihiro Shimosaka*
Katsuhito Asai (Gene Therapy Research Institution Co., Ltd.)
 "Gene Therapy Commercialization Center Plan in King Skyfront, Kawasaki"

Day 3**Sunday, October 29**

- 8:30~11:40 Regulatory Science
Chairpersons: Srinivasan N. Kellathur, Yoshiaki Maruyama and Kiyoshi Okada
- 8:30~10:30 <Presentation>
- Morakot Papassiripan** (Thailand)
"Regulation of the Advanced Therapy Products in Thailand"
 - Chung Liang Shih** (Taiwan)
"Regulation of Regenerative Medicine in Taiwan"
 - Shiow-Ing Wu** (Taiwan)
"Regulation of Cell Therapy Products in Taiwan"
 - Huan Yang** (China)
"The development of cell therapy and national regulation in China"
 - Kyoung Suk Choi** (Korea)
"Regulation on cell therapy products in Korea"
 - Maria Cristina Galli** (Italy)
"Scientific and Regulatory Issues for Developing Advanced Therapy Medicinal Products: An European Perspective"
 - Daisaku Sato** (Japan)
"Challenges of Japanese Regulations of Regenerative Medical Products"
 - Masaki Kasai** (Japan)
"Regulatory trends in regenerative medicine in Japan"
- 10:40~11:40 <Panel Discussion>
All presenters
- 11:50~12:40 Luncheon Seminar V sponsored by **Celgene K.K.** (Satellite Room A)
Akihiro Kume (Jichi Medical University) *Chairperson: Tomoko Ohtsu*
"Regulatory issues associated with gene and cell therapy product development in Japan"
- 11:50~12:40 Luncheon Seminar VI sponsored by **Nikon CeLL innovation Co., Ltd./ Lonza** (Satellite Room B)
David W. Smith (Lonza) *Chairperson: Takahiro Nakano*
Toshiyuki Nakayama (Nikon CeLL innovation Co., Ltd.)
"Global solution to autologous and allogenic commercial manufacturing of cell therapeutics"
- 12:50~13:30 Future Direction of ACTO Activities: Reports from Each Asian Country
Chairpersons: Akihiro Shimosaka, Yoichi Takaue
ACTO-Vice Presidents
- 13:30~13:40 Closing Remarks
Keiya Ozawa (ACTO 2017 President, Japan)
Wichai Prayoonwiwat (ACTO 2018 President, Thailand)
Akihiro Shimosaka (ACTO Chairperson)

參、會議內容/過程

一、10月27日上午再生醫學

目前在日本再生醫學是學者非常有興趣的領域，很多知名學者都在進行臨床前試驗或臨床試驗，日本 Osaka 大學之 Yoshiki Sawa 教授正在以 autologous skeletal muscle-derived cell sheets 將其拿來治療嚴重的 congestive heart failure 病人。日本 Hiromi Kojima 教授也正在利用 nasal mucosal 之上皮細胞之 cell sheet 將其移植到中耳讓其 mucosal 能夠再生，這對過去之 adhesive otitis media 或是 cholesteatoma 的病人只能以 tympanoplasty 而言是一大福音。

出生在台灣 3 歲移民到日本的 Koichi Nakayama 教授，其以 3D 技術來列印出 scaffold-free 來進行器官之重建，這個主要是避免過去因為含 scaffold 所造成之副作用，而此 3D 列印技術已經可以成功的製造出軟骨、血管、肝臟等。

MEDIPOST 公司報告其利用 MSC 來治療禿頭(alopecia)。Provost of Kyoto University 之 Nagahiro Minato 教授介紹 checkpoint blockade therapy(免疫檢查點療法)，其表示癌症細胞能夠誘使免疫細胞啟動「抑制免疫反應」的訊息傳導，而免疫檢查點療法即是阻斷「抑制免疫反應」的訊息傳導，使免疫細胞即使在腫瘤內部也能夠被活化，完成消滅腫瘤細胞的任務。其在 2002 年就提出來 PD-1 checkpoint 對於 endogenous tumor immunity 是非常有效的，其目前所努力的方向，就是改善這種治療方法的 efficacy 且找出 genetic 或其他的 biomarkers 來預測其 effectiveness。

二、10月27日下午幹細胞移植(Stem cell transplantation)

北京大學之 kai-Yan Liu 內科教授報告中國造血幹細胞移植(HSCT: hematopoietic stem cell transplantation)之現況，由 2008 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日中國計有 21,884 例的 HSCT，其中 76% 是 allo-HSCT(異體移植)及 24% 之自體移植(auto-HSCT)。在 allo-HSCT 中以 HID-HSCT(親屬間之單倍體造血幹細胞移植)之增加率最高，由 2008 年之 29.6% 提高到 2016 年上半年的 51.7%，而 HID-HSCT 之效果和 MRD-HSCT 及 URD-HSCT 相比幾乎有相同的臨床結果，而 HID 之所以可以逐年增加，就是因為它的方便性及可近性。

台灣的幹細胞移植之現況及未來之方向是由台灣血液病學會理事長唐季祿做報告，其報告台灣第一例骨髓移植是在1983年完成，至2016年依據台灣BMT之登錄系統顯示，已完成6200例，其中每年約完成500例之造血幹細胞移植(HSCT)。由2009-2016年之累計數看來，42%是auto-HSCT(自體)、29%是allo-HSCT。Auto-PBSCT(自體周邊血液幹細胞移植)有25%是在治療lymphoma，17%是在治療myeloma，而這些主要都是用PBSC，追蹤36個月，病患5年存活率(overall survival)是55%，disease-free survival是53%。在50歲以上的是37%，60歲以上存活率是12%，auto HSCT之存活率又高於allo-HSCT。

日本Jichi醫學大學教授Yoshinobu Kanda報告因為HLA-mismatch之移植所造成之影響，人與捐贈者間HLA的mismatch(不吻合)，會影響造血幹細胞移植(HSCT)的成功率，而其影響會因為種族及不同的HSCT操作方式不同而有所差異，作者分析日本Japan society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation發現，一個基因不吻合，會影響其存活率，但是其又和HLA-A, HLA-B, HLA-DR的mismatches有關。過去在unrelated HSCT中，顯示在class I中HLA mismatch對存活率影響最大，而近期研究發現，若由存活率或是移植物抗宿主反應(GVHD, graft-versus-host disease)二個指標來分析，HLA mismatch的影響不論在HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 allele mismatch差異都不大，HLA allele mismatch及antigen mismatch對整體存活率影響是相同的。

英國St George's醫院之Mickey Koh報告幹細胞移植和細胞治療之未來角色，雖然其表示治療血癌疾病，傳統不論用自體或異體之幹細胞移植是一個很有用之方法，但是細胞治療已經改變此看法了。目前的CAR-T cells，免疫細胞包括T-cell，自然殺手細胞(Natural Killer, NK cells)、Cytokine induced 殺手細胞(CIK)在對抗癌症上是很有潛力效果，但是在降低其毒性部份其potency還是沒有辦法完全掌握，目前在autologous CAR-T cells對於不同的血癌疾病已有很不錯效果且由於其是可以商品化，所以預估此會讓傳統由autologous轉到同種異體之使用(3rd party allogeneic setting。)

三、10月28日上午間質幹細胞

間質幹細胞(Mesenchymal stem cell, MSC)是整場研討會中被討論最多的，其是屬於多功能幹細胞，具有幹細胞增生及多項分化的能力，可分化成如骨骼、神經等組織，間質幹細胞的來源可來自於臍帶、臍帶血、骨髓等，但臍帶中取得的間質幹細胞數量遠較其他來源更多。

來自台灣台北市立聯合醫院副院長 Oscar Lee 報告其以 adipose tissue derived mesenchymal stem cell (ADMSC)於老鼠進行動物試驗，顯示將此細胞打進有小腦萎縮症之老鼠後，可以減緩其運動功能的惡化，其主要是減緩 Purkinje 細胞之流失。

慈濟醫院林欣榮院長報告用來自幹細胞之脂肪組織來治療肌萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, 漸凍人)，其將來自間質幹細胞之脂肪組織以 intracerebral(i. c.)及 intravenous(i. v.)方法減緩老鼠及漸凍人病患之腦幹及脊髓運動神經原的惡化。

日本 Nigata 大學的 Shuji Terai 教授報告用幹細胞來治療肝硬化病人，且由自體細胞進步到用異體細胞，2003 年時 Terai 教授就已經用自體之骨髓細胞注射法(autologous bone marrow cell infusion therapy, ABMi)來治療肝硬化之臨床試驗，其發覺剛開始是肝纖維化之情形有改善，接下來會有肝再生之情形，後來就對嚴重肝硬化病人進行治療，且由原來使用自體細胞，進一步到用異體細胞，且了解到是何因素讓其效果這麼好，結果發現是間質幹細胞及 macrophage 之交互作用，引導肝硬化之改善。

日本東京大學 Tokiki Nagamura 教授報告來自臍帶之間質幹細胞(umbilical cord mesenchymal stromal cells, UC-MSCs)之臨床運用，由於來自臍帶之間質幹細胞有非常多的優點，包括在收集臍帶過程中沒有不良反應、易收集、較少倫理問題、易分化為各種細胞，包括神經細胞，有強的免疫抑制能力、可以提供細胞修護的重要因子，所以日本最近建立 UC-MSCs 銀行，又稱 IMSUT CORD 以供臨床及研究用。

FIRM 全名是 Forum for innovative Regenerative Medicine，此是由日本再生醫學業者所組成之論壇，其主要是建立一個國際

social system 讓再生醫學的研究能夠在安全及穩定的狀態下讓病人使用，並且建立政府、學界等對產品上市法規之共識。

大會特別於 28 日 10 時有一個 FIRM 論壇，日本的富士公司之 Akihiko Azuma 報告 FIRM 如何對多功能幹細胞產品(pluripotent stem cell-derived products)之致癌性(tumorigenicity)進行 validation test，而其認為這種 validation 一定需要進行多中心的共同研究，其歸類有三種 risk, 分別為 residual pluripotent stem cells, transformed cells 之污染及在 micro environment 的 transformation，FIRM 會繼續對此進行討論。

日本 Hiroto Bando 報告於 FIRM 論壇中，其正在討論如何確保 iPSC (pluripotent stem cell-derived products) 產品之品質及可比較性(comparability)，這個討論由 2016 年即開始，而此對要發展 iPSC 產品之藥廠是非常重要的一个議題，因為其含有非常多的 dynamic and complex 的活細胞，所以為確保產品之品質需要有 identification test, purity test, 製造過程的 impurity test, 未來預期到可能有的 physiologically active impurity test, safety assessment, potency test 等都是需要的，另外對於要移除 transformed cells, 未分化的 iPSC 及添加物都需要有更高階之純化技術及高敏感度之偵測技術。

日本 Astellas Pharma 公司之 Hitoshi Naraoka 先生報告 iPSC 之 bio distribution 之評估報告，在 FIRM 之 biodistribution 小組主要就是要在臨床前期及臨床期找到 iPSC 植入細胞到體內後分佈之標準偵測方法，他們參考日本 PMDA, 美國 FDA, 歐盟的 EMA 及 ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 對 biodistribution test 之法規差異，而其討論結果也認為 qPCR 之方法是目前評估 biodistribution 中算簡單及被廣泛使用的方法。

四、10 月 28 日下午 Plenary Symposium

CAR-T 細胞治療成為大會焦點，由於諾華 (Novartis) 的 CAR-T (chimeric antigen receptor T cell) 療法產品 Kymriah (tisagenlecleucel) 於 2017 年 8 月 30 日獲得美國 FDA 核准，為「以基因改造的免疫細胞為基礎」的癌症治療模式，變成大會討論之焦點。此是將取自患者自己的 T 細胞改造成為能夠識別腫瘤細胞抗原並攻擊腫瘤細胞，再輸回體內殺死腫瘤細胞。

日本東京大學教授 Koji Tamada 報告如何對實質固態瘤(solid tumor)進行 CAR-T 治療，其表示 CAR-T 在 B cell hematological malignancies 有很好效果，目前美國 FDA 核准 CD 19 CAR-T 在 lymphoblastic leukemia (ALL)及 non-Hodgkin lymphoma (NHL)是沒有疑問的，但是 CAR-T 在治療 solid tumor 還沒很好之成果，所以 Tamada 教授團隊用 next-generation CAR 技術，其使 CAR-T cell 可以同時產生 multiple immune-regulatory factors，例：cytokines and chemokines 使得其能夠在 solid tumor 內的免疫細胞可以產生有效的蓄積、放大等作用來殺死癌細胞，所以其認為 gene-modified T cells producing cytokines and chemokines 是未來發展之方向之一。

日本 Jichi 醫學大學之 Ken Ohmine 教授報告，CD19-specific CAR T 對於反覆性復發之 acute lymphoblastic leukemia (ALL)、chronic lymphocyte leukemia 及 Non-Hodgkin' s lymphoma 是有效的，CAR T 是未來治療癌症的主流。

日本 IMSUT 醫院院長 Keiya Ozawa 報告，歐美國家基因治療之臨床效果已經有不錯之結果，包括對遺傳疾病上常用的 hematopoietic stem gene therapy 及 AAV vector gene therapy，而現在對於癌症之基因治療，主要是用 gene-modified T cell therapy，而其又分為 CAR-T cell therapy 及 TCR (T cell receptor)-T cell therapy，在日本 Jichi 醫學大學附屬醫院正在對 NHL 病人進行 CD19-CAR-T cell therapy，而在 CAR-T 治療之副作用中，有 cytokine release syndrome (CRS)及 neurological toxicity，未來 CAR-T 會擴大到血癌及 solid tumor 之病人。

加拿大 Ontario 癌症研究中心之 Naoto Hirano 報告 CAR-T 的治療相當於” living drugs”，可以在人的身體中留存較久之時間，很多臨床研究已經顯示，anti-CD19 CAR T 之細胞治療對 B cell malignancies 有效，2017年8月美國FDA核准諾華的 Kymriah (CTL019) 可用於治療小孩及年輕人之 B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)，這也是在北美洲第一個核准的基因 modified 的細胞治療產品，但是很可惜，CAR-T 用於治療 solid tumor 之效果還沒和治療一般的癌症這麼好，這是因為 solid tumor 常可見到有 immunosuppressive tumor microenvironment 之問題，或是被 encoded CAR-T 因為 suboptimal signaling domain 之的關係，所以對於改善 CAR-T 之 efficacy 還需要再繼續討論。

五、10月29日上午法規科學研討部份

10月29日上午法規科學部份，大會邀請韓國、台灣、中國、歐盟、日本等計8人報告各國法規最新進展。

(一)、泰國

在泰國 ATPs (Advanced Therapy Products) 之管理，如果是在醫院內部進行且是最小操作，是可以符合 hospital exemption 之定義。由於其管理還沒有進入細節，所以其仍是屬 Drug Act 在管，但是泰國 FDA 也已經在與其他部會合作，共同研議 cell and gene therapy 之特別的管理系統。至目前為止還沒有 ATPs 產品被核准，但是有二個 gene therapy products 是被核准可以用在臨床試驗。

(二)、台灣

台灣由石崇良司長及吳秀英副署長報告台灣再生醫學法規之管理，首先石司長在報告中謝謝日本於八仙塵爆中對於台灣患者之協助，並放映台灣媒體報導在八仙案中，燒傷程度到 80% 患者接受日本細胞治療後之滿意及成功影片，吳副署長以 Caspar Wang 為例，說明第一個在國發會平台倡議要訂細胞及基因治療專法之癌症末期患者之期待，及政府如何努力的推動附屬計畫，以解決在完成訂定新法之前空窗期，細胞治療的附屬計畫，是指醫師可以在臨床試驗還沒結束前且可以證明安全是沒有問題的前提下，提出附屬計畫，以使病患可以早期接受細胞或基因治療。

石司長及吳副署長報告重點尚包括未來台灣之細胞治療會參考日本之作法，將其區分為醫療技術及產品二個方面來管，在醫療技術部份也會依其風險高低來決定應該執行臨床試驗或是可以特管辦法來執行醫療技術。細胞或基因治療之產品管理，則將由食藥署訂定專法來管理。

(三)、中國

中國的作法和其他國家差不多，細胞治療之臨床試驗要向 NHFPC (National Health and Family Planning Commission, 衛計委) 提出申請，產品則向 CFDA 申請，其在 2016 年也公布了 Technical Guideline for Development and Evaluation of Cellular Therapy Products(草案)，其重點是規範細胞治療產品之安全、效益及品質。

(四)、韓國

韓國細胞治療的發展非常快，其細胞治療產品也是由 MFDS (Ministry of Food and Drug Safety) 以藥事法來管理，但是同時也有例外情形不以產品來管理，此例外是指醫師在不會有安全問題之下以最小操作之方式於外科手術或在醫學中心執行，而此是 autologous or allogeneic 皆可以。

The image shows a matrix titled "Regulation of Cell & Tissue based Products in Korea". The matrix is organized by product type (Cell, Tissue, Organ) and manufacturing process (Minimal manipulation, More than minimal manipulation). It is further categorized by cell source (Autologous, Allogeneic, Xenogeneic). The regulatory framework is based on the Medical Service Act, Pharmaceutical Affairs Act, and Transplant Act.

Product Type	Manufacturing		Cell Source		
	Minimal manipulation	More than minimal manipulation	Autologous	Allogeneic	Xenogeneic
Cell	at a medical center	Outside the medical center	Medical Practice (Medical Service Act)	Biologics (Pharmaceutical Affairs Act) : Cell therapy products	
	More than minimal manipulation				
Tissue			Medical Practice (Medical Service Act)	Human tissues for transplantation (Pharmaceutical Affairs Act & Transplant Act)	Medical Device (Some of products are device class Medical Device Act)
				Tissue Engineered Products (Biologics or Medical Device)	
Organ				Human organs for transplantation (Pharmaceutical Affairs Act & Transplant Act)	

Footnote:
- Cord blood, Umbilical Cord Blood Cord and Research Act
- Blood products : Blood Management Act
- Human Blood and Cord Blood and Cells Act

目前已有 14 個細胞治療產品上市(包括 4 個幹細胞治療產品)，另也核准 100 多個臨床試驗，惟報告者 Kyoung Suk Choi(KFDA 之審查員)也表示由於韓國在細胞治療產品審查之經驗仍然不是很多，所以仍有很多挑戰要面對。

另外韓國在 Biologicals 產品申請 IND 之審查時間是 30 天，在 NDA 之審查時間是 115 天，且其有 CPAC (Central Pharmaceutical Affairs Advisory Committee) 提供 consultation。其在 risk Management plan 在 stem cell therapy 是要求 5 年，在 gene therapy 是依據 vectors 之不同，可以要求 15 年。

關於 conditional approval 條件則必需是危急生命或嚴重無法恢復之疾病，產品需有一個 surrogate endpoint 以預測其臨床效益。對於 conditional approval 之 post-marketing commitment 在 RMP 是要求在上市後 2 年需要有詳細之研究，且只能在指定之醫院執行，不准有 off-label use 情形，而病患的知情同意書更是一定需要的。且需定期報告 risk management status。而在臨床三期之試驗設計必需是 blind, randomized, well-controlled, multi-center trial,

而 endpoint 應該是可以合理的預測臨床效益的。韓國到目前為止雖然已經有三個計畫申請 conditional approval，但沒有一個符合 conditional approval 之條件。

在韓國 MFDS (Ministry of food and Drug Safety) 為了促進 biological product 之發展，有四個策略包括 scientific advice, Written guidelines, R&D investment 及 staff training。其中在 scientific advice 其推出 Majungmul project, 其又稱為 Priming water project，它是一種 scientific assistance program，包括 R&D 研究者之教育訓練計畫，每二年一次之 workshop 訓練，在產品發展之早期提供 expanding consultation (每月之最後一個星期之星期三提供服務)，另外還對快要上市之產品者提供 intensive and customized 之 team consultation 服務。

(五)、歐盟

這次大會是邀義大利 National Centre for Control and Evaluation of Medicines 之資深科學家 Maria Cristina Galli 報告歐盟如何在協助 Advanced Therapy Medicinal Products 加速達到上市之過程，這包括 efficient translation (指由 research 到 medicinal products) 及 efficient transition through clinical development。而會影響其發展之瓶頸，主要有二個，分別在法規層次(regulatory level)及科學層次(scientific level)。而在法規方面是需要和業者在很早期時就提供其持續的溝通機會，在科學層次，則主要是 safety issues。但是不論如何，業者還是需要知道其發展此產品之目的為何?所謂的 know your product，在產品發展的早期過程中，需要很清楚的知道 what the clinical product will be, 需要很清楚知道 design, develop and validate an appropriate production process，縱使在產品發展過程中需要改變，也是需要非常小心的做計畫的變更。

Galli 也介紹了 EATRUS 組織，其是 European infrastructure for Translational Medicine，也稱為 ERIC (European Research Infrastructure Consortium) 其是由 9 個國家組成，包括 75 個學術及非營利的研究機構共同為 translational medicine 而努力，其主要是幫助廠商降低其產品之 risk 也幫助其增加其藥品、疫苗或是診斷試劑之價值的組織，其可以幫助業者很快速的能夠接觸到在歐洲的頂尖學術研究機構，其服務範圍包括 ATMP, Vaccines, small molecules, biomarkers, imaging & tracing 之 translational

development，也就是說 EATRIS 可以協助廠商降低在研發過程中的失敗、讓廠商知道應該進行何種研究及何處可以協助其計畫之執行。

(六)、日本

日本是由 MHLW 之藥品安全處處長 Daisaku Sato 報告日本在 regenerative medicine products 之挑戰，其主要是報告日本在 2014 年公告一個 new PMD Act (Pharmaceutical and Medical Devices Act)，它是 PAL (Pharmaceutical affairs Law 的修正法案)，其主要包括是再生醫學之法規的 reform，在這個法案中特別導入 conditional and time-limited authorization(最長 7 年)，其產品的許可是允許以 clinical data 來取得上市許可，亦即是在完成 confirmatory trials 之前，可以允許以合理方式來預測其臨床效益而取得上市資格，但是在上市後仍需要執行安全確認(safety assurance) (包括 safety and efficacy) 或是以更多的臨床資料來證明其效益。

目前日本有 4 個再生醫學產品獲得上市許可，其中 1 個是以 conditional approval 來上市的。另外這個法規的 reform, 也激發了日本業者開始大量的進行研發。

在 2015 年日本政府也進行 Forerunner (Sakigake) review designation system，其是一種創新制度以加速產品的審查速度，包括 rolling submission 等，而其縮短審查時間可由原來的 12 個月降為 6 個月。目前已有 6 個產品被 designated。

由於日本對於再生醫學產品，特別有 conditional/time-limited authorization 之制度，當然其也要求通過 conditional /time-limited authorization 之產品，廠商必需要提供 post-marketing safety 措施，而其保險也會給與給付，以 Heart Sheet 而言，其一個治療計畫是給付美金 12 萬元(相當於台幣 360 萬)，但是不論是在學術臨床試驗階段或是後市場部份，都必需事先進入再生醫學登錄系統進行登錄。

肆、建議事項

本次研討會本署可多了解各國間對於細胞治療法規最新進度及發展，尤其是 CAR-T 及臍帶之間質幹細胞的新知，另外，韓國政府為協助業者發展 biological products，特別為業者推出 Priming Water Project，協助業者進行 scientific assistance program，包括 R&D、研究者之教育訓練計畫，每二年一次 workshop 訓練，在產品發展之早期提供 expanding consultation，另外還對快要上市之產品者提供 intensive and customized 之 team consultation 服務，值得我們參考。

日本為加速審查於 2015 年推出 Forerunner (Sakigake) review designation system，其是一種創新制度以加速產品的審查速度，包括 rolling submission 等，而其縮短審查時間可由原來的 12 個月降為 6 個月，值得我們學習。

綜上，鼓勵本署同仁多參與該類型學術研討會，多與各國互相學習並進行經驗交流，尤其是細胞治療法規之擬訂，仍建議多參考日本及其他國家作法，以利國際接軌。