

出國報告（出國類別：其他-國際會議）

參加「第九屆亞洲細胞治療組織研討會」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：許家銓科長

派赴國家：泰國

出國期間：中華民國 107 年 10 月 26 日至 29 日

報告日期：中華民國 108 年 01 月 15 日

摘要

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)成立於 2011 年，前身為國際細胞治療協會(International Society for Cellular Therapy, ISCT)亞洲分會，主要任務為推動亞洲細胞治療之發展與國際合作，第九屆亞洲細胞治療組織研討會(The 9th ACTO meeting)於 107 年 10 月 26~28 日假泰國清邁舉辦，研討會內容包含亞洲各國(包含台灣、新加坡、泰國、日本、韓國及中國)法規現況、再生醫學、幹細胞及細胞與基因治療等研究技術發展，計有泰國本地及亞洲各國、歐美等學者專家至少 200 人與會，參加本研討會可持續掌握國際相關檢驗技術與管制規範之最新資訊與發展，以建立與國際接軌之品質管制與檢驗技術相關指引，並與國際相關領域專家建立交流管道。

目次

壹、	前言與目的.....	4
貳、	行程及工作紀要.....	6
參、	研討會內容重要摘錄.....	7
	一.各國法規議題.....	7
	二.新興細胞治療簡述.....	20
肆、	心得與建議.....	22
伍、	附錄(照片).....	23

壹、 前言與目的

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)成立於 2011 年，前身為國際細胞治療協會(International Society for Cellular Therapy, ISCT)亞洲分會，主要任務為推動亞洲細胞治療之發展與國際合作，ACTO 剛開始主要由 8 個亞洲國家發起，現已拓展至亞洲 13 個國家，現任 ACTO 主席(亦即 ACTO 執行委員會(Executive Committee)會長)由日本下坂皓洋 (Akihiro Shimosaka)博士擔任，其亦曾擔任 ISCT 副會長，ACTO 副會長成員包含有日本、中國(2 位)、新加坡、印度、泰國、台灣(由陳耀昌教授擔任)、韓國、越南、約旦、馬來西亞、孟加拉、伊朗及印尼等前述亞洲 13 國 14 位代表。

ACTO 每年會辦理研討會，由亞洲各國家(城市)輪流主辦，已辦理 8 次，其中，日本舉辦 4 次，韓國、泰國、中國及台灣各辦理 1 次，2018 年第九屆亞洲細胞治療組織研討會(The 9th ACTO meeting)由泰國 Wichai Prayoonwiwat 醫師擔任主席，於 107 年 10 月 26~28 日假泰國北部清邁(Chiang Mai)艾美酒店(Le Méridien Chiangmai)舉辦，主題為細胞治療之新領域(The Next Frontiers in Cellular Therapy)。

本研討會計有泰國本地及亞洲各國、歐美等學者專家至少 200 人與會，講題內容有亞洲各國(包含台灣、新加坡、泰國、日本、韓國及中國)法規現況簡述、再生醫學、幹細胞及細胞與基因治療等主題，邀請亞洲及世界各國相關領域學者專家報告最新學術及/或臨床研究。本部醫事司及食藥署前已於 2017 年第八屆 ACTO 研討會應邀報告台灣再生醫療之管理(Regulation of Regenerative Medicine)及細胞治療產品之管理(Regulation of Cell Therapy Products)，本次醫事司再次應邀於會場報告台灣細胞治療新法規(New Regulation on Cellular Therapy in Taiwan)，其主要係報告「再生醫療製劑管理條例草案」，及 107 年 9 月 6 日修訂之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」。

參加本研討會可持續掌握國際相關檢驗技術與管制規範之最新資訊與發展，以建

立與國際接軌之品質管制與檢驗技術相關指引，並與國際相關領域專家建立交流管道，另，ACTO 2019 及 2020 年研討會已決定在日本(北海道)及台灣舉辦，而 ISCT 2019 及 2020 年則分別在澳洲(墨爾本)及法國(巴黎)舉辦，期可持續參與相關研討會與訓練，學習各國成功經驗，法規指引與管理面可與國際接軌及同步。

貳、 行程及工作紀要

日期	行程及工作紀要
107 年 10 月 26 日 (星期五)	啟程(台北-泰國清邁) 下午參加「第九屆亞洲細胞治療組織研討會」 ● 主題-法規議題、再生醫學
107 年 10 月 27 日 (星期六)	參加「第九屆亞洲細胞治療組織研討會」 ● 主題-再生醫學、造血幹細胞移植、細胞及基因治療、幹細胞研究
107 年 10 月 28 日 (星期日)	參加「第九屆亞洲細胞治療組織研討會」 ● 主題-ISCT 及 ACTO 聯合會議、細胞及基因治療
107 年 10 月 29 日 (星期一)	返程(泰國清邁-台北)

參、研討會內容重點摘要

每年 ACTO 研討會議程為 2~3 天，每次都會安排亞洲各國法規主管機關報告細胞治療現況，亦或會邀請歐、美等先進國家報告，並邀請亞洲各國學者、專家及廠商報告最新細胞治療技術發展。

一、各國法規議題

本次研討會有邀請新加坡、日本、韓國、泰國、台灣及中國等 6 國 7 場次報告法規議題，以下分述各國講述之法規重點。

(一) 新加坡

由任職新加坡衛生科學局(Singapore Health Sciences Authority)新興治療產品部門代組長(Acting Director) Srinivasan KELLATHUR 博士說明新加坡新興治療產品(Advanced Therapy Products, 含細胞、組織及基因治療產品)管理現況，首先說明107年與106年相比，各類別免疫腫瘤治療產品臨床試驗，均大幅成長(圖一)，顯示遭遇有限的或無有效治療之疾病時，此類產品有大量之需求。

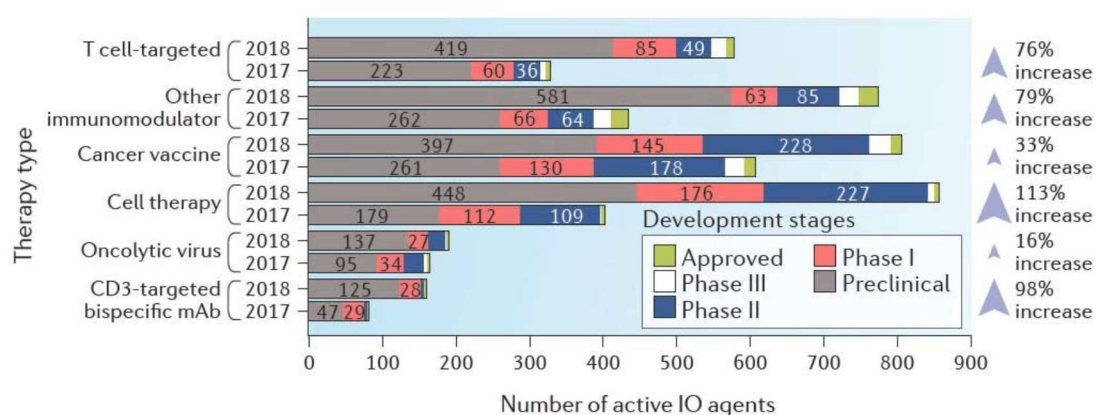


Figure 1 | Trends in the global IO pipeline. 3,394 agents were identified in six main classes in September 2018, an increase of 67% since the previous survey. IO, immuno-oncology; mAb, monoclonal antibody.

圖一、各類別免疫腫瘤治療產品臨床試驗(講者簡報)

下圖二列出美國、新加坡、歐盟、澳洲、日本及韓國之管理方式，依其風險有不同之管理方式，大都分成低風險及中高風險產品，但因目前各國法規管理方面尚未協和化，所以現階段管理上不盡相同，因此，講者主要係提倡在APEC(亞太經濟合作會

議，Asia-Pacific Economic Cooperation)架構下進行法規合作(Regulatory Convergence)。

Countries /Risk class	USA	Singapore	European Union	Australia	Japan	Korea
Low risk	361 Human cells tissue, cellular and tissue based products (HCTPs) Public Health Services (PHS) Act	Class I Cell, Tissue and Gene Therapy Products (CTGTTPS) Health Products Act - CTGTP Regulations #	EU Tissues & Cells Directive	1. Class 1 – low (not banked) 2. Class 2 – low (banked) Biologicals framework (Therapeutic Goods Act)	Class III Regenerative medicine products (RMP) Pharmaceuticals and MD (PMD) Act	In medical clinics (Medical Services Act) Outside medical clinics (Biologics)
Moderate to high risk	351 HCTPs (biologics) – PHS & Food, Drug & Cosmetics Acts Cures Act – Regenerative Medicine Advanced Therapies	Class II CTGTTPs Health Products Act - CTGTP Regulations# #proposed for implementation in 2019	Advanced therapy medicinal product regulations	1. Class 3 – moderate 2. Class 4 – high Biologicals framework (Therapeutic Good Act)	1. Class II – moderate 2. Class I - high PMD Act	Cell and gene therapy products Biologics (Pharmaceuticals Affairs Act)

圖二、各國新興治療產品管理(講者簡報)

透過法規協和指導委員會(Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC)進行法規合作，不是進行各國法規之調和，而是促進各國採用現存之國際規範或指引，目前有7個優先工作領域(Priority work area, PWA)路徑圖(roadmap)，如下：

- Advanced Therapies (Singapore HSA)。
- Global Drug Integrity and Supply Chain (US FDA)。
- Good Registration Management (Good Review Practice and Good Submission Practice) (Taiwan FDA)，由台灣食藥署負責主辦優良查驗登記管理。
- Multi-regional Clinical Trials/Good Clinical Practice (Japan PMDA/MHLW)。
- Medical Devices (Korea MFDS, Japan PMDA and US FDA)。
- Pharmacovigilance (Korea MFDS)。
- Biotherapeutic Products (Korea MFDS)。

在APEC法規科學訓練卓越中心(Centre of Excellence, CoE)之最新成果方面，針對新興治療產品，2016有Duke-NUS醫學院法規卓越中心(Duke-NUS Medical School Singapore)參與，2018年有美國西北大學參與(Northeastern University, Boston, USA)，圖三為Duke-NUS醫學院法規卓越中心的訓練規劃。

Year	2017	2018	2019	2020
Status	CoE Pilot (1 st)	CoE Pilot (2 nd)	Formal CoE	Formal CoE
Key focus topics	Frameworks and processes	Frameworks and processes	Frameworks and processes	Frameworks and processes
	Product Development: Clinical studies and GMP	Clinical Trials for Advanced Therapies: Design, Requirements and Review	Preparation and review of dossier for Advanced Therapies	Product life cycle approach for Advanced Therapies
Bridging topics	Practitioner's perspectives	Post-approval activities and registries	Product life cycle management	

圖三、Duke-NUS 醫學院法規卓越中心 (講者簡報)

另有國際藥品法規計畫(International Pharmaceuticals Regulators Programme, IPRP), 其有4個工作小組, 分別為生物相似藥(Biosimilars)、細胞及基因治療(Cell and Gene Therapy)、奈米醫學(Nanomedicine)及醫藥品鑑別(Identification of Medical Products), 細胞及基因治療小組有14個各國法規單位參與, 大約每2~3月透過電話會議進行討論, 2014有International regulatory perspectives: degree of oversight of cell therapy products會議報告, 2018年有針對基因治療產品生體分布試驗(Bio-distribution)評估之回應文, 期能透過國際合作來達到病人用藥安全。

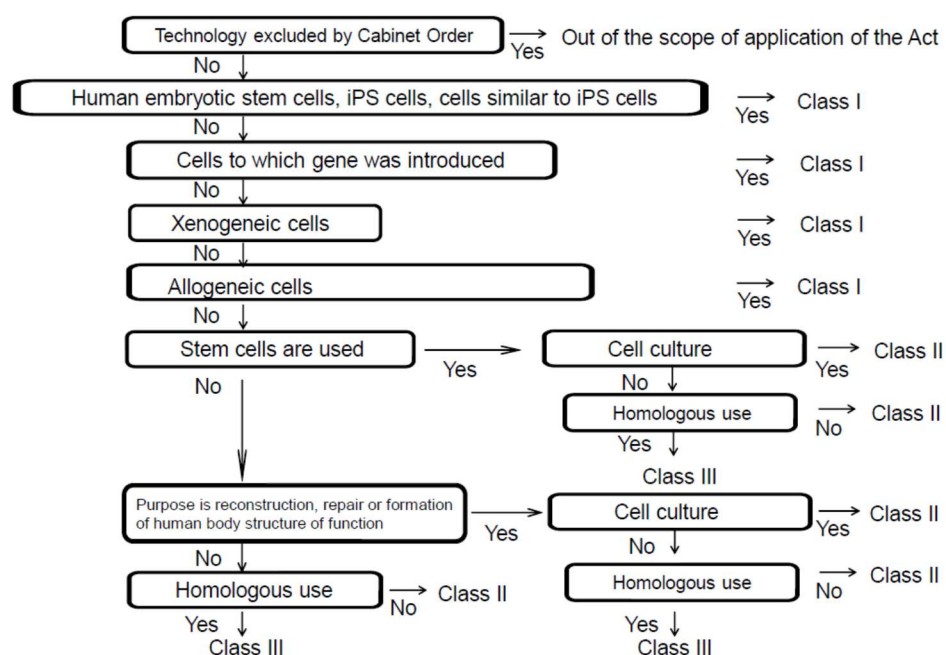
(二) 日本

由任職日本獨立行政法人醫藥品醫療機器綜合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)再生醫療製品審查部審查役(Review Director)丸山良亮(Yoshiaki Maruyama)博士說明日本再生醫療產品法規趨勢, 日本政府於2014年11月25日針對不同管理方式制定2個相關法規, 分別為再生醫療安全新法(Act on the Safety of Regenerative Medicine, ARSM)及藥品醫療機器法(Pharmaceutical and Medical Devices Act, PMD act)。

「再生醫療安全新法」以醫療照護及學術研究為目的, 主管機關為厚生勞動省, 此類醫療技術依風險程度分為3級(圖四), 風險分級由科學審議會(Health Science Council, HSC)決定, 第1級(高度風險)如自體誘導性多功能幹細胞(Induced Pluripotent

Stem Cell, iPS), 第 2 級(中度風險)如自體骨髓移植, 第 3 級(低度風險)如活化 T 細胞治療。

「藥品醫療機器法」則是企業以取得產品上市為目的, 主管機關為 PMDA, 講者舉例 4 項在日本已核准之產品, 分別是 2007 年核准之自體培養皮膚(Autologous Culture Epidermis)、2012 年核准之自體培養軟骨(Autologous Culture Cartilage)、2015 年核准之自體骨骼肌母細胞(Autologous Skeletal Myoblast)及異體間質幹細胞(Allogeneic MSC)。

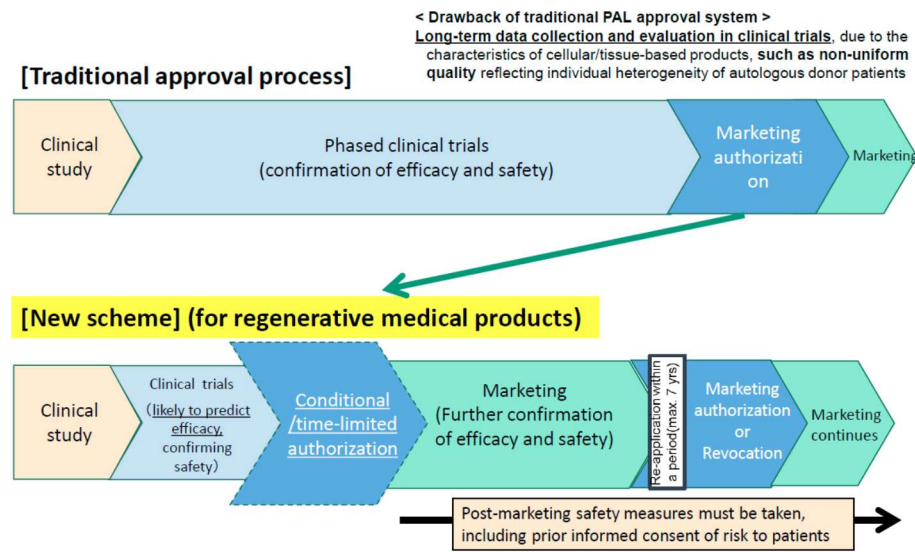


圖四、日本風險分級(講者簡報)

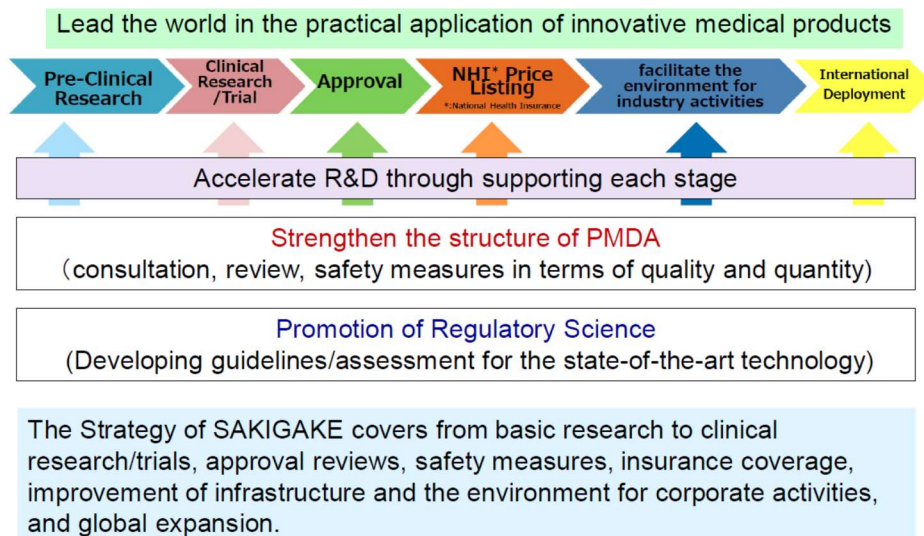
為加速新興醫療產品之臨床使用, 類似歐盟及美國FDA之機制, PMDA採2個加速機制, 一個是條件式加速核准(Conditional & Time-Limited Approval), 見圖五, 主要是縮短臨床試驗之時間, 臨床評估改在後市場監測階段執行, 並利用優良基因細胞組織規範(Good Gene, Cell & Tissue Practice, GCTP)來達成品質保證。

另一加速方式為 2015 年 4 月施行之先驅指定系統(Sakigake Designation System)(圖六), 期使全世界該全新之新興產品可在日本透過加速審查機制能首次獲核准上市, 其指定(Designation)之產品類型有 1. 創新(Innovativeness)產品, 2. 用於嚴重或具生命威脅之產品, 或該症狀沒適當治療之產品, 3. 具高度療效(Highly Effective

Treatment)之產品，4.期望超越其他國在日本加速核准之產品。藉由縮短各階段之審查時間，並加速研發，來達成目的。



圖五、日本加速核准系統 (講者簡報)



圖六、日本先驅指定系統(Sakigake designation system)之策略(講者簡報)

(三) 韓國

由任職韓國食品藥物安全部(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)細胞及基因治療產品部科學主任(Scientific Officer) Kyoung-Suk Choi 博士說明韓國細胞及基因治療產品之法規，根據圖七、依其為細胞、組織或器官及其對應之自體、異體或異種作不同管理，如細胞在醫學中心以最小操作處理，並為自體或異體用，則以醫療法管理(Medical Service Act)，其餘則以藥事法之生物藥品(亦即細胞治療產品)管理；若為

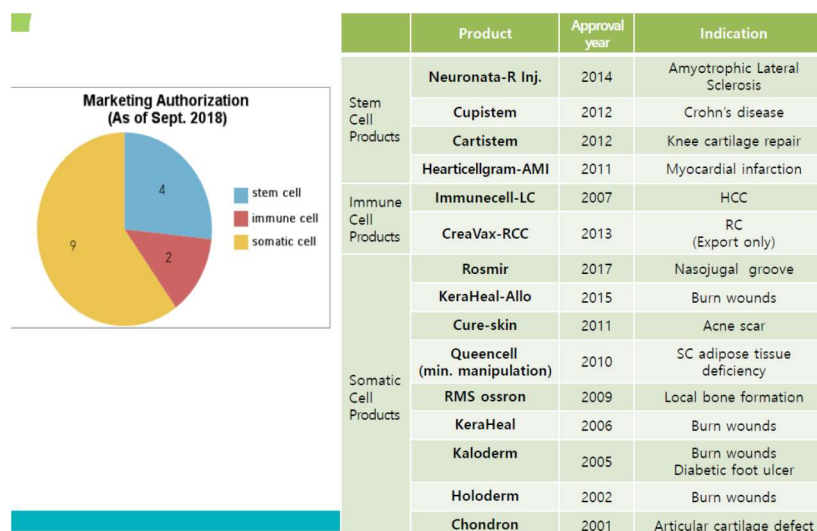
組織、器官、移植或臍帶血由其他法律管理。

Regulation of Cell & Tissue based Products in Korea

	Manufacturing		Autologous	Allogeneic	Xenogeneic
Cell	Minimal manipulation	at a medical center	Medical Practice (Medical Service Act)		
		Outside the medical center	Biologics (Pharmaceutical Affairs Act) : Cell therapy products		
	More than minimal manipulation				
Tissue			Medical Practice (Medical Service Act)	Human tissues for transplantation (Human Tissue Safety & Control Act)	Medical Device (some of products like porcine valve, Medical Device Act)
	Tissue-Engineered Products (Biologics or Medical Device)				
Organ			-	Human organs for transplantation (Internal Organs, etc. Transplant Act)	-

• Cord blood: Umbilical Cord Blood Control and Research Act
 • Blood products: Blood Management Act
 • Human derived cell & tissue: Bioethics and Safety Act
 • Human tissues regulated under HTSCA: cartilage, bone, ligament, tendon, skin, heart valves, blood vessel, fascia, amnion

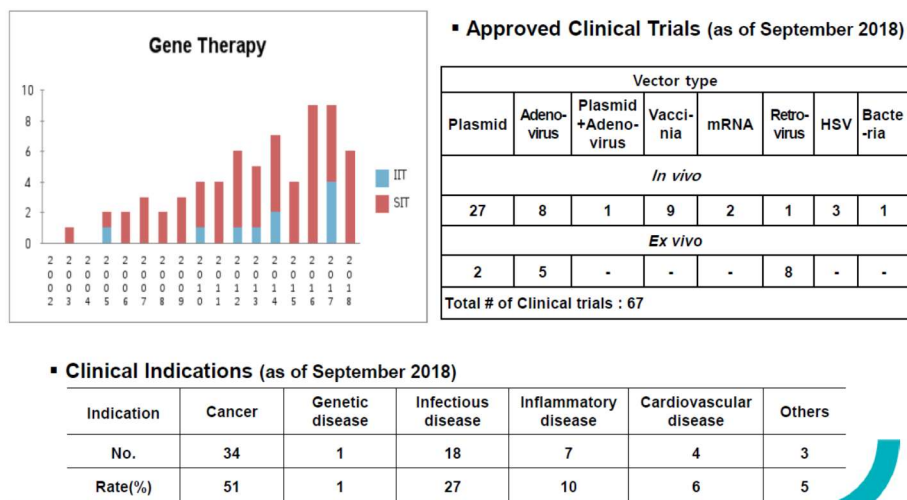
圖七、韓國細胞及組織產品管理 (講者簡報)



圖八、韓國以核准之細胞治療產品 (講者簡報)

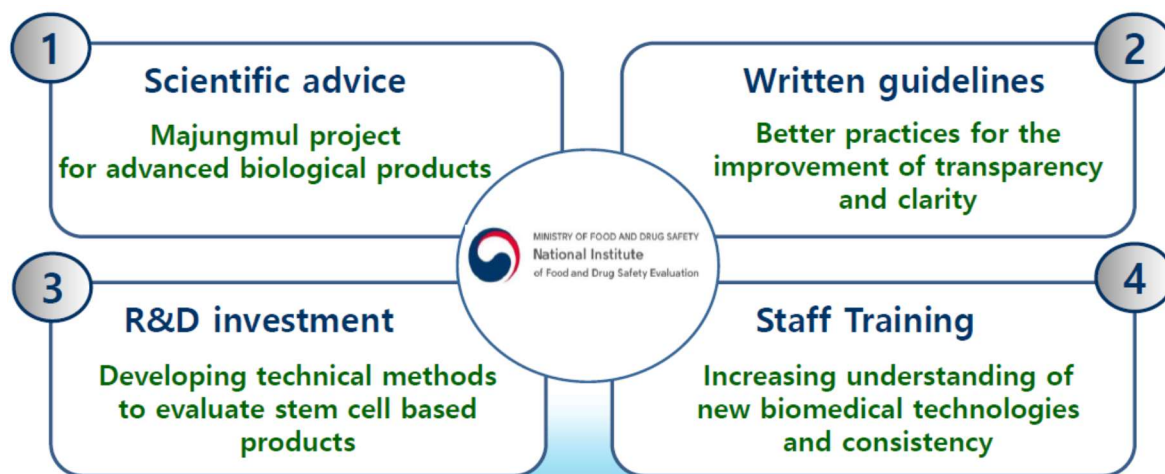
截至 2018 年 9 月，韓國有 270 個細胞治療產品之臨床試驗案，包含幹細胞 162 案、免疫細胞 74 案、體細胞(含 Keratinocyte、Fibroblast、Chondrocyte 及 Osteoblast)33 案及異體細胞 1 案，圖八為已核准之 15 項產品，以體細胞佔最多；至於基因治療產品之臨床試驗，可見圖九，計 67 案，以質體(Plasmid)為載體佔最多，且以治療癌症為主，韓國並於 2017 年核准第一項基因治療產品 InvossaK Injection，其成分為異體軟骨細胞導入 TGF-b1 基因，用於治療膝蓋關節炎患者，其核准後須同時執行風險管理計

畫，該產品需進行長達 15 年之追蹤，且 6 年超過 3000 人之安全及有效性監測。



圖九、韓國基因治療產品臨床試驗項目 (講者簡報)

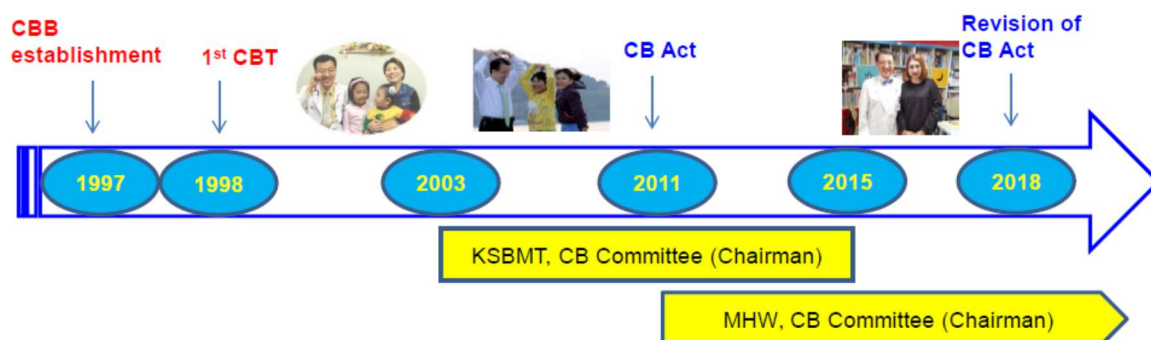
另自 2016 年 8 月起施行細胞治療產品之有條件核准(conditional approval)，亦即透過 4 步驟之生物藥品創新策略，搭配諮詢輔導計畫(Majungmul (Priming water) Project) 以加速產品上市；而新興再生醫療及藥品法(Advanced Regenerative Medicine and Advanced Biopharmaceuticals Act)則尚在立法機關審查中。



圖十、韓國生物藥品創新策略

此外，任職於Hanyang大學醫學中心的Young-Ho Lee教授，也說明韓國臍帶血法規修訂現況，圖十一說明臍帶血移植及銀行現況，韓國第1個臍帶血銀行成立於1997年，並於1998年成功進行第1個臍帶血移植(CBT)，目前有17個臍帶血銀行，12個為私立，儲存70萬單位，5個衛生福利部指定，存有5萬單位，2018年臍帶血管理法之修訂是希望增加其使用

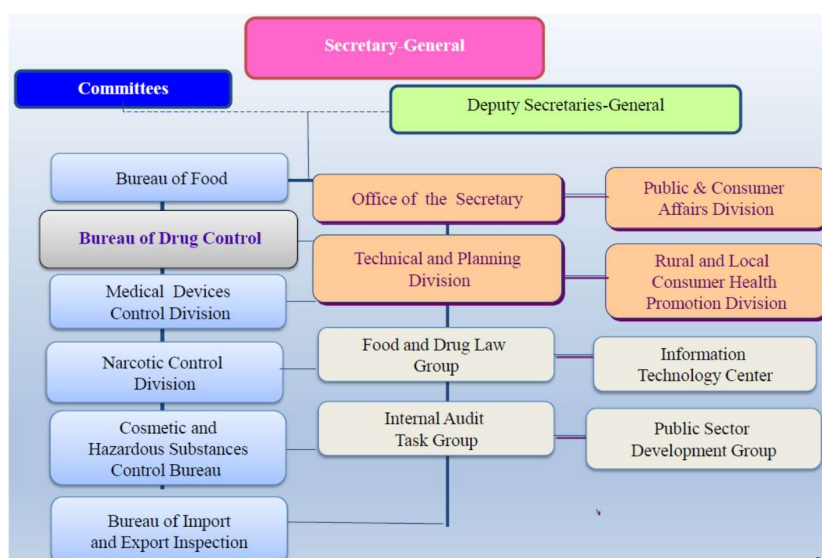
率，目前有17個臨床試驗計畫，49個基礎研究計畫。



圖十一、韓國臍帶血發展

(四) 泰國

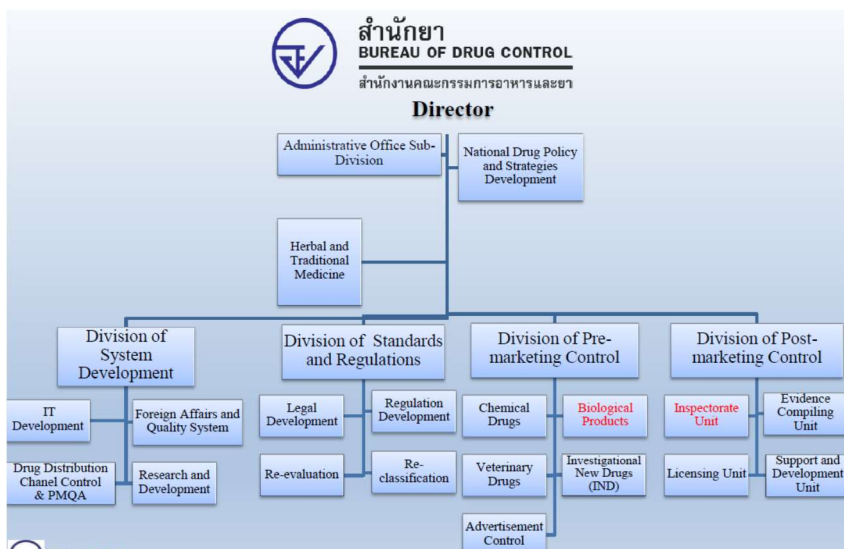
由任職泰國食品藥物管理署(食藥署, Thai FDA)藥品管制局(Bureau of Drug Control)資深藥師(a senior pharmacist)Morakot Papassiripan說明泰國細胞治療法規議題，泰國公共衛生部(Ministry of Public Health, MOPH)下設食藥署，於1974年成立，圖十二為泰國食藥署組織架構，圖十三為藥管局組織之架構，其任務為製造管制、產品登記、批次管制及後市場監測，MOPH下設有健康服務支持廳(Department of Health Service Support)，負責訂定醫療服務標準(Medical Service Standard)，而泰國醫學委員會(Medical Council of Thailand)則負責醫療規範標準(Medical Practice Standard)。



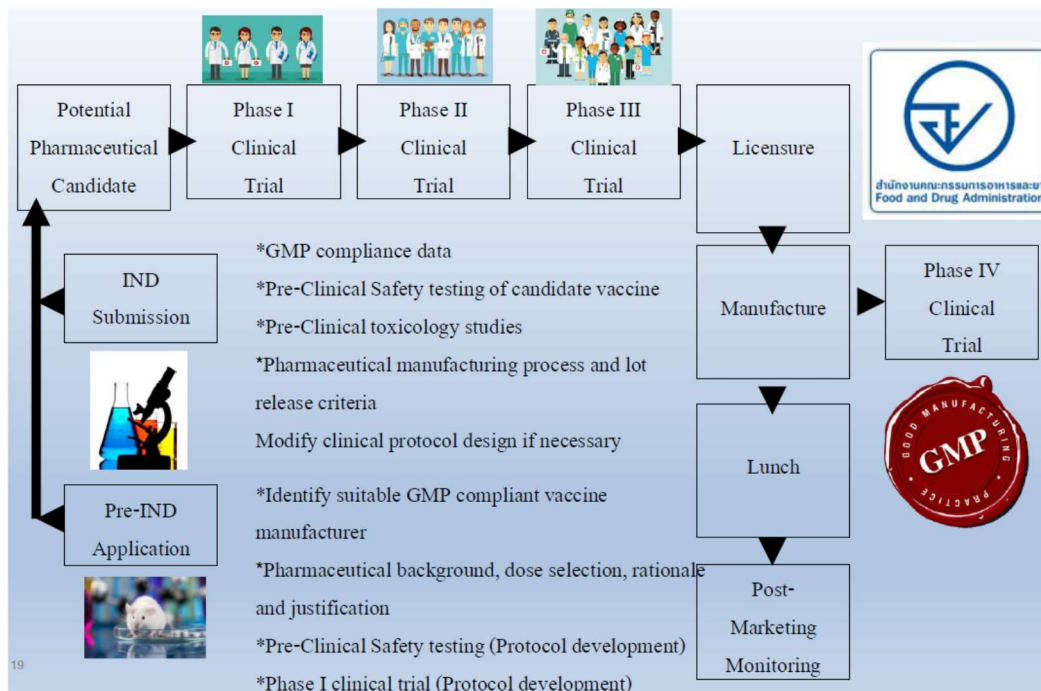
圖十二、泰國食品管理管理署組織架構 (講者簡報)

泰國於1967年發布藥事法(Drug Act B.E. 2510)及其相關法案，接著有生物藥品

GMP及批次管制之部層級條例公布，食藥署則於2018年公告新興醫療產品(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)及細胞治療產品管理辦法。泰國生物藥品係指由 1. Growth of strains of microorganisms and eukaryotic cells, 2. Extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (allergens), 3. Recombinant DNA or rDNA techniques、4. Hybridoma techniques、5. Propagation of microorganisms in embryo or animals及6. Derived from blood and plasma等方法製造之產品，包含有疫苗、血液或血液製品、過敏藥品、體細胞、基因治療、組織及重組治療蛋白質。ATMPs屬生物藥品，其來自基因、組織或細胞，可做為診斷、預防或疾病治療；而細胞治療產品也是生物藥品，則包含已修改特性之細胞或組織或該細胞或組織非用於身體中相同基本功能，亦可為治癒、診斷或預防疾病。因此，ATMPs及細胞治療產品均以生物藥品管理(圖十四)，並依2010年公布之東南亞通用技術文件(ASEAN Common Technical Dossier, ACTD)及通用技術規定(ASEAN Common Technical Requirement, ACTR)審查。



圖十三、泰國食藥署藥品管制局組織架構 (講者簡報)



圖十四、泰國新興生物藥品查驗登記審查 (講者簡報)

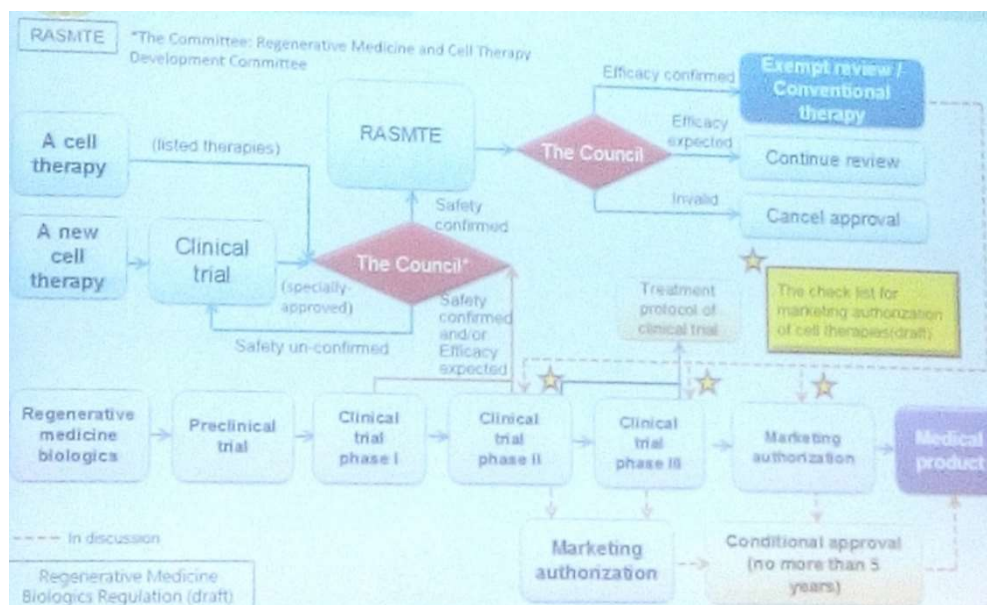
(五) 台灣

圖十五說明台灣衛福部對再生醫學(細胞治療)之管理架構，產品(製劑)將以「再生醫療製劑管理條例草案」(Regenerative Medicine Biologics Regulation (draft))管理，細胞治療及新細胞治療以 107 年 9 月 6 日修訂之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(RSAMTE)管理，該辦法開放列入清單的低風險技術，但高風險之醫療技術仍須先進行臨床試驗(表一)，並設有「衛生福利部再生醫學及細胞治療發展諮議會」進行細胞治療技術之諮議，以下簡述 2 項法規。

1. 「再生醫療製劑管理條例草案」

「再生醫療製劑管理條例草案」已於 107 年 10 月送立法院審議，為確保再生醫療製劑之品質、安全性及有效性，維護病人接受治療之權益，針對再生醫療製劑之捐贈者合適性評估、病人接受先進治療權益、上市後安全監控強化等加以規範，明確提供業者遵循從事細胞及基因之商品化、規格化、製程加工達標準且一致化之再生醫療製劑之規範，加速民眾獲得再生醫療製劑治療的機會，並促進生技產業之研發，該條例第 3 條所稱再生醫療製劑，係指：1.以治療或預防人類疾病為目的，對細胞加工製成

者。2.以治療或預防人類疾病為目的，使人體內含有重組基因者。3.以移植、修復或重建人類之組織或器官為目的，對細胞加工而使之具有組織結構或機能者。



圖十五、台灣再生醫學管理架構(講者簡報)

因此，再生醫療製劑部分係依藥事法第六條規定，凡使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病，或其他足以影響人類身體結構及生理機能者所稱之藥品；若有再生醫療製劑與醫療器材合併使用之情形，經主要作用功能判定屬於複合性醫療器材者，以醫療器材相關法規管理。製造、輸入再生醫療製劑，應向中央主管機關申請查驗登記，並經核准發給再生醫療製劑許可證後，始得為之。有效期限為 5 年。

2. 「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(簡稱特管辦法)

107年9月6日公布修正之特管辦法共計修正十條，新增二十四條，其中新增之第13條，醫療機構可施行之細胞治療技術及其適應症，明定於其附表一，有6種，分別為：

- 一、自體 CD34+selection 周邊血幹細胞移植。
- 二、自體免疫細胞治療（包括 CIK、NK、DC、DC-CIK、TIL、gamma-delta T 之 adoptive T 細胞輸入療法）。
- 三、自體脂肪幹細胞移植。
- 四、自體纖維母細胞移植。

五、自體骨髓間質幹細胞（bone marrow mesenchymal stem cell）移植。

六、自體軟骨細胞移植。

表一、列入細胞治療清單之考量(自講者簡報修改)

Is the cell autologous?	Is it minimally manipulated?	Is the use of cell homologous?	To be evaluated as listed or approved by the Council?
O	O	O	Yes
		×	Yes
	×	O	Yes
		×	No→Only as clinically study
×	O	O	Yes
		×	No→Only as clinically study
	×	O	No→Only as clinically study
		×	No→Only as clinically study

(六) 中國

2009 年衛生部發布「醫療技術臨床應用管理辦法」將 CAR-T 等細胞治療作為第三類醫療技術進行管理，並於 2016 年作為藥品試行管理，2017 年 12 月 22 日中國國家食品藥品監督管理總局公告之「細胞治療產品研究與評價技術指導原則」，將細胞治療納入治療性生物用品進行申報管理。以下摘錄其內容：

1. 前言：本原則主要是基於目前的認知，提出涉及細胞治療產品安全、有效、質量可控的一般技術要求。
2. 範圍：指人體來源的活細胞產品，不適用於輸血用的血液成分，已有規定的、未經體外處理的造血幹細胞移植，生殖相關細胞，以及由細胞組成的組織、器官類產品等。
3. 風險控管：對於不同類型產品，可基於風險特徵和專項控制措施，採用適合其產品的特有技術。細胞治療產品的風險程度取決於細胞的來源、類型、性質、功能、生

產工藝、非細胞成分、非目的細胞群體、全生產過程中的污染和/或交叉污染的防控，以及具體治療途徑及用途等。不同細胞治療產品的製備及使用過程可能會給患者帶來不同程度的風險。細胞治療產品應根據不同的風險制訂相應的風險控制方案。

4. 藥學研究：(1)一般原則；(2)生產用材料：含細胞及生產用材料；(3)製備工藝與過程控制；(4)質量研究與質量控制；(5)穩定性研究；(6)容器和密閉系統。
5. 非臨床研究：(1)一般原則：含研究評價內容、受試物要求、動物種屬選擇、給藥方式（途徑）、受試物分析；(2)藥效學研究；(3)藥代動力學研究：含細胞的分布、遷移、歸巢、細胞分化及對於經基因修飾/改造操作的人源細胞的特殊考慮等 2 項；(4) 安全性研究評價：含 GLP 遵從性要求、安全藥理學試驗、單次給藥毒性試驗、重複給藥毒性試驗、免疫原性和免疫毒性試驗、致瘤性/致癌性試驗、生殖毒性試驗、遺傳毒性試驗、特殊安全性試驗及其他毒性試驗等 10 項
6. 臨床研究：(1)受試者的保護；(2)藥效學；(3)藥代動力學；(4)劑量探索；(5)臨床有效性；(6)臨床安全性；(7)風險管理方案
7. 名詞解釋：說明原材料（Raw materials）、生產過程細胞（Ancillary cells）、細胞批次（Cell batch）、成瘤性（Tumorigenicity）及致瘤性（Oncogenicity）等 5 個名詞，其中，成瘤性是指接種的細胞自身形成腫瘤的能力。而致瘤性是指接種物（細胞和/或裂解物）促使正常細胞轉變為腫瘤細胞的能力。

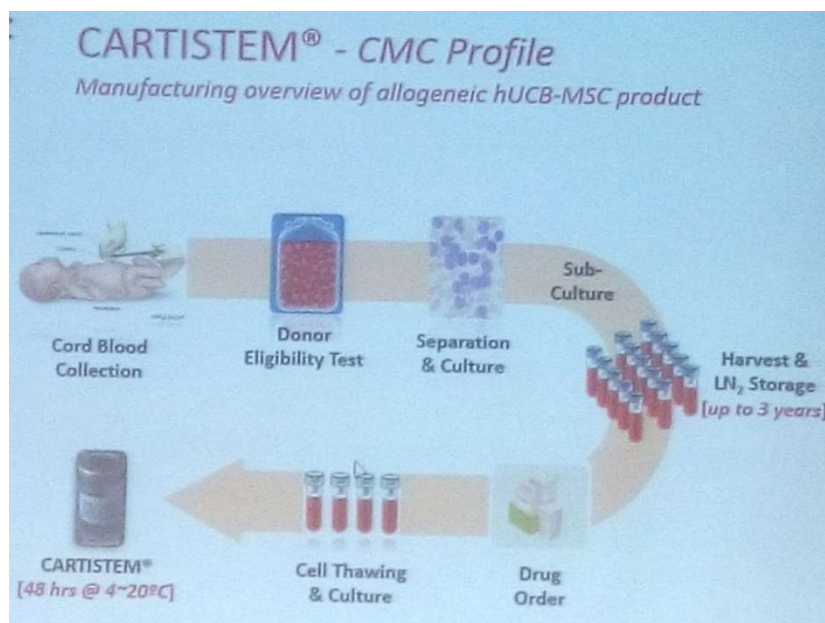
二、新興細胞治療技術與研究簡述

(一) 再生醫學(Regenerative Medicine)、造血幹細胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation)、幹細胞研究(Stem Cell Research)

本次講題有 CD34+細胞移植、日本及韓國常見之臍帶血移植及新興 3D 列印等，移植主要還是討論“排斥”的議題，因此，有幾個 HLA 配型半符合(haplo-identical)異體移植之主題，而臍帶血移植相對於骨髓/幹細胞移植有 4 個優點，1.可快速自>95%的成人取得；2.較少 HLA 配對需求；3.無捐贈者風險；4.有保險給付相對便宜。而不須

支架(scaffold-free)的生物 3D 列印軟骨、血管、人工肝臟已進入臨床試驗，但其相容性與安全性尚須進一步驗證。

韓國一家公司生產世界上第一個核准之異體幹細胞產品 CARTISTEM，主要用於治療膝蓋骨關節炎(Osteoarthritis)，該產品自 2012 年在韓國上市，已有超過 8500 位患者使用，在美國也已進入臨床試驗二期，其製造過程如圖十六。

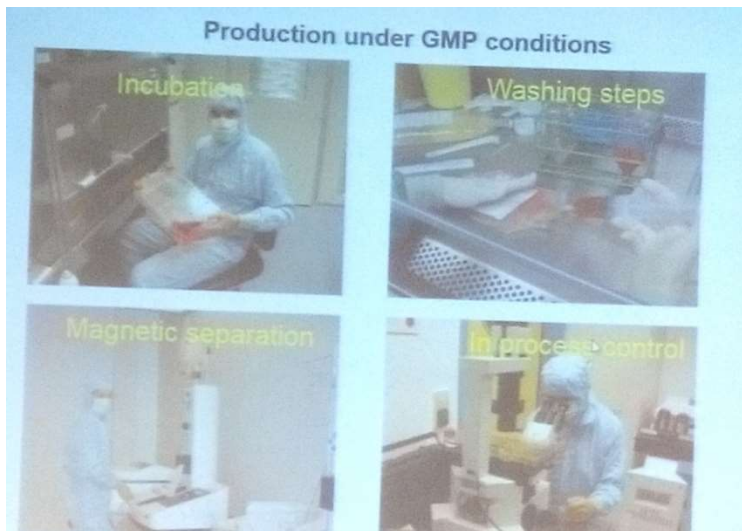


圖十六、CARTISTEM 製造流程

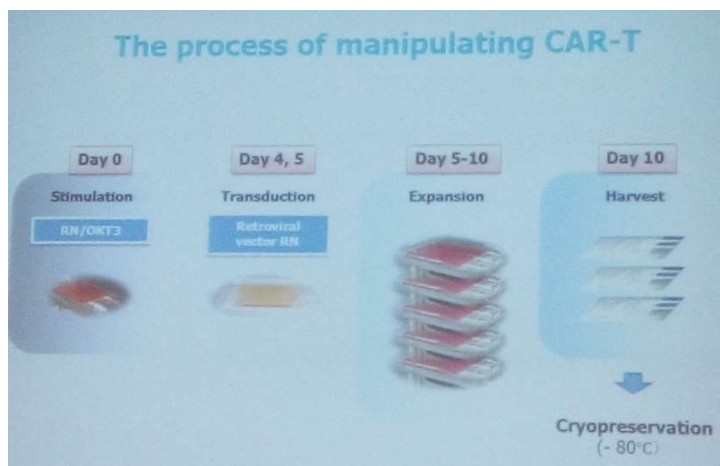
(二) 細胞及基因治療 (Cellular & Gene Therapy)

本次講題有 GMP 等級 T 細胞製造，如病毒特異性或腫瘤特異性 T 細胞，流程見圖十七；基因治療，主題為以含凝血因子之腺相關病毒(AAV) 治療血友病患，而間質幹細胞(Mesenchymal stem cell, MSC)療法具免疫調節、抗發炎、血管生成(pro-angiogenic)抗凋亡、化學吸引(chemoattraction)及抗纖維化等特性，其表面標記有 HLA-ABC、CD73、CD90 及 CD105，缺乏 HLA-DR、CD31、CD80、CD45 及 CD34。

最後則是熱門之 CAR-T(Chimeric antigen receptor T)細胞療法(圖十八)，目前大多是對抗 CD19 (CART19)，但其可能有毒性，如早期之細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)、神經毒性及腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)，晚期則有正常 B 細胞減少發生。



圖十七、GMP 等級細胞製造



圖十八、CAR-T 製造流程

肆、心得與建議

1. 持續參與 ACTO 及 ISCT 相關研討會與訓練，建立國際交流管道

亞洲細胞治療組織(ACTO)及國際細胞治療協會(ISCT)每年會持續辦理細胞治療相關會議，配合政府推動之新南向政策，本次參加於泰國清邁舉辦之 ACTO 研討會，會中除認識日本 PMDA 及韓國 KFDA 主管機關之學者專家，亦認識新加坡 HSA 及泰國 Thai FDA 審查專家，且 ACTO 及 ISCT 均已預告近 2 年的主辦國家與地點，尤其 2020 ACTO 研討會在台灣舉辦，可同步邀請至本署進一步交流。

2. 汲取各國加速審查之成功經驗，並持續建立相關檢驗規範與指引

配合「再生醫療製劑管理條例草案」及新發布施行之「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」，未來可能會有細胞治療產品向本署申請查驗登記，而「特管辦法」亦開放其附表三之 6 項細胞治療技術，建議可汲取各國加速審查之成功經驗，促成台灣第一個細胞治療產品核准上市。另為控管最終細胞治療產品品質及製程之一致性，除精進研檢組國家實驗室之檢驗能力外，應持續完善細胞治療產品品質管制評估體系，建立鑑別、效價、微生物管控等細胞治療產品專用之相關技術規範(如建立 CD34 細胞計數及品管或快速之無菌試驗)，可幫助產業界品質管制，提升產品之安全性及有效性。

伍、附錄



ACTO 會場



ISCT 現任會長(Dr. John Rasko)演說



與 ISCT 現任會長(Dr. John Rasko)合影



與 ACTO 現任會長(Dr. Akihiro Shimosaka 下坂皓洋)合影