

出國報告（出國類別：開會）

參加「APEC 先導卓越中心先進醫療研討會
(APEC Pilot CoE in Advanced Therapy)」
及「亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議
(Asia-US Roundtable on Advanced
Therapies)」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：劉明勳組長、遲蘭慧副組長、陳映樺簡任技正、林
意筑科長、洪文怡高級審查員、趙婉妤技士

派赴國家/地區：韓國首爾

出國期間：108年7月29日至108年8月3日

報告日期：108年8月31日

摘要

為使各國法規人員了解各類先進醫療產品之分類與管理，及討論各國於先進醫療法規制定與決策過程中所面臨之問題與挑戰，美國東北大學(Northeastern University)及美國食品藥物管理局(簡稱 USFDA)分別於 108 年 7 月 30 日至 108 年 8 月 1 日、108 年 8 月 2 日舉辦「APEC 先導卓越中心先進醫療研討會 (APEC Pilot CoE in Advanced Therapy)」及「亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議 (Asia-US Roundtable on Advanced Therapies)」，會議邀請產官學界之代表與會，分享各國對先進醫療之管理模式、名詞定義、審查與研發之考量等，出席成員來自台灣、美國、香港、新加坡、印尼、菲律賓、馬來西亞、泰國、印度、巴基斯坦等法規單位，另有輝瑞、諾華、Cellestis 公司、LION 公司、Bluebird Bio 公司等產業界代表。參加本次會議有助於學習各類先進醫療產品於世界各國之核准經驗，並向國際業者及各國法規單位代表說明我國積極推動再生醫療，完善法規環境之努力，及進行經驗交流。

關鍵字：先進醫療

行程表

日期	具體任務	擬參觀、考察、研習、進修國家之機關名稱及地點
108年7月29日	桃園機場啟程，抵達韓國 首爾	
108年7月30日至8月1日	參加「APEC 先導卓越中心 先進醫療研討會 (APEC Pilot CoE in Advanced Therapy)」	韓國首爾 Hilton Millennium Hotel
108年8月2日	參加「亞洲-美國先進醫療 法規圓桌會議 (Asia-US Roundtable on Advanced Therapies)」	韓國首爾 Hilton Millennium Hotel
108年8月3日	韓國首爾啟程，返抵桃園 機場	

目錄

摘要.....	2
行程表.....	3
壹、背景說明及目的.....	5
貳、APEC 先導卓越中心先進醫療研討會.....	6
參、亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議	14
肆、心得與建議.....	21
伍、會議議程與照片.....	23

壹、背景說明及目的

近年來，由於新興生物科技快速發展，各項技術逐漸成熟，國際上陸續核准先進醫療產品上市，先進醫療包含：細胞治療、基因治療、組織工程產品…等，相對於傳統化學或生物藥品無法治癒的疾病，先進醫療產品在臨床上提供醫師及病人更新穎且多元的治療選擇。有鑑於先進醫療產品的特殊性及複雜性，各國包含美國、歐盟、日本等，皆陸續制定有關先進醫療的管理方式與審查原則。為了促進國人健康福祉，以及滿足國際先進醫療產品之發展潮流，又鑑於先進醫療產品之特異性及複雜性，使得對產品的管理，有別於其他傳統化學藥品之管理要求，實有制定專屬規範之必要，以確保產品的品質、安全及療效。故本署亦刻正推動再生醫療製劑管理條例之立法作業，並積極參與國際會議進行交流，以期達成法規國際協和化，健全我國先進醫療之管理規範。

先進醫療產品國際上多依據「操作程度」及「同源使用程度」來衡量其風險程度高低。操作程度為細胞處理及製造過程中是否經過連續加工進而改變細胞原本生物特性而定，例如：目前很熱門的嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)，即為從病人體內抽出 T 細胞並加以基因修飾，使 T 細胞能夠辨識並攻擊腫瘤細胞，最後再輸回病人體內對抗腫瘤細胞，因為操作程度大故風險也提高。除此之外，有關同源使用可視細胞於接受者與來源組織間是否具有相同的功能而定，例如：培養皮膚細胞用於燒燙傷治療、利用免疫細胞來對抗癌症等細胞治療技術，捐贈者的細胞係用於修護或補充受試者的細胞或組織，而在受試者體內的功能與捐贈者相同，故風險程度較低。

目前國際上核准之先進醫療產品包含細胞治療產品如 Provenge，是自體抗原呈現細胞，可用於治療轉移性前列腺癌；基因治療產品如 Luxturna 可治療帶有 RPE65 突變的視網膜營養性萎縮症(retinal dystrophy)；Zolgensma 核准用於治療 SMN1 基因突變型脊髓性肌肉萎縮症(SMA)；及 CAR-T細胞治療產品如 Kymriah、Yescarta，分別可用於治療急性淋巴性白血病(ALL)與 Non-Hodgkin Lymphoma。此類產品之核准上市為傳統治療無法治癒之疾病，帶來一線希望。

本次分別由美國東北大學(Northeastern University)舉辦「APEC 先導卓越中心先進醫療研討會(APEC Pilot CoE in Advanced Therapy)」及由美國 USFDA 舉辦「亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議 (Asia-US Roundtable on Advanced Therapies)」，目的為促進各國產業代表及法規人員意見交換與經驗分享，就細胞及基因治療產品管理經驗、法規議題等進行討論，並強化交流與合作之關係。本次會議邀集來自台灣、美國、香港、新加坡、印尼、菲律賓、馬來西亞、泰國、印度、巴基斯坦等國家之法規單位，與國際藥廠如輝瑞、諾華、Cellectis 公司、LION 公司、Bluebird Bio 公司等產業界代表，總計約 15 位講者，與會者約 50 人。演講與討論主題包含各類先進醫療之管理、名詞定義、研發策略與審查考量等，藉由此次研討會能深入了解國際上先進醫療產品研發、管理與審查的概念，並能持續掌握國際脈動，有助於未來推動再生專法之立法作業。

貳、APEC 先導卓越中心先進醫療研討會

一、RHSC update and Introduction to Roadmap

由新加坡 Health Sciences Authority (HSA)代表介紹目前亞太經濟合作法規協和指導委員會(APEC Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC)主要工作項目、達成法規協和化宗旨的策略。APEC RHSC 主要成員包含：US FDA、LSIF secretariat、Centre of Excellence directors、APEC Harmonization Centre representatives、WHO 等。其短期目標是透過訓練卓越中心(APEC CoE on Advanced Therapies)辦理訓練課程及研討會，使各國相互了解並增進對先進醫療產品的認知及管理；中長期目標是促進前瞻性管理的國際協合，以全生命週期管理方式，確保先進醫療產品安全、品質及療效。另外也提到已申請於 2020 年將 Advanced therapy pilot CoE 正式轉型為 formal CoE。目前先進醫療產品所面臨的挑戰包括產品生產製造，以及 CMC、非臨床與臨床試驗之要求，提出的解決方法像是儘早確立產品的分類及尋求法規單位的建議等。

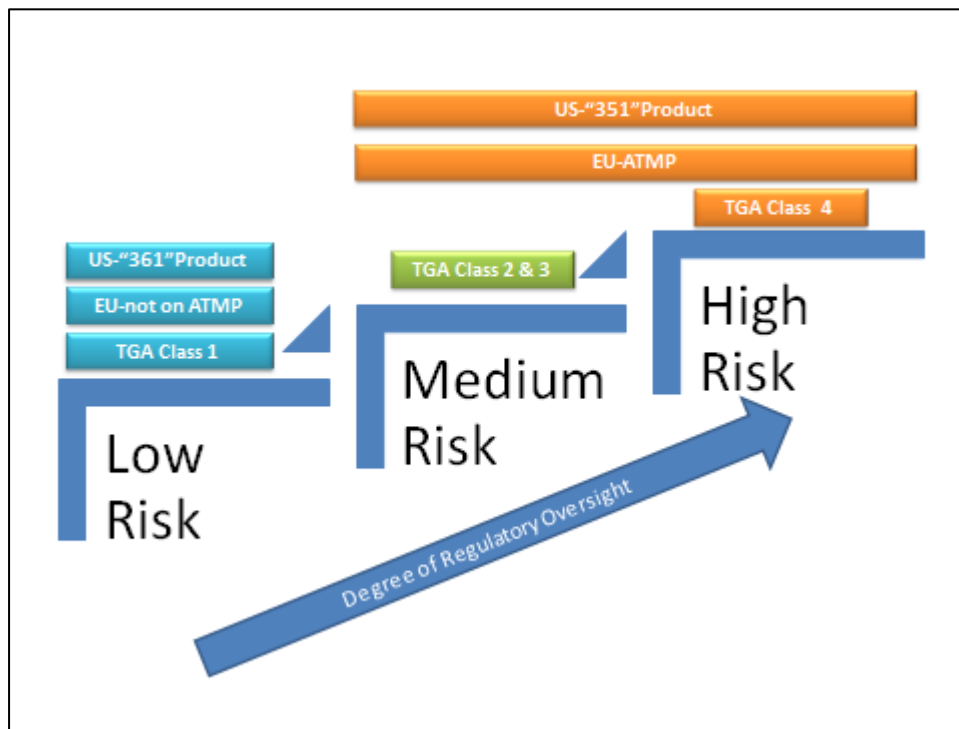
Year	2017	2018	2020(pending approval)
Status	CoE Pilot	CoE Pilot	Formal CoE
Key focus topics	Frameworks and processes	Frameworks and processes	● Product development and GMP
	Product Development: Clinical studies and GMP	Evaluation for Marketing authorisations: Clinical trial applications	● Clinical studies and GCP ● Frameworks and processes ● Evaluation techniques ● Product lifecycle: post-approval activities
Bridging	Practitioner's	Post approval	Operational infrastructure

二、Overview of types of advanced therapy classifications and different diseases/conditions

USFDA 代表介紹 USFDA、EMA 及 TGA 對於 advanced therapy 的不同管理模式及名詞定義。EMA 直接以是否為最小操作及同源使用加以區分管理。美國的分類基準相似，以是否符合 PHS361 HCP/Ts 定義來區分管理。TGA 則較為不同，其將所有細胞與基因衍生產品歸類為 Biologicals，並依其風險分 I~IV 四級。歐美認為最小操作、同源使用的產品，在 TGA 認定歸屬 Class II，而非最小操作、同源使用，或最小操作、非同源使用之產品則歸屬 Class III，其餘的細胞及基因治療產品與組織工程產品等均屬最高風險之 Class IV，目前尚無產品被歸類為無風險性的 Class I。講師介紹細胞治療產品其細胞來源有：幹細胞、樹突細胞、活化 T 淋巴球、B 淋巴球、自然殺手細胞、單核球、胰島細胞、軟骨細胞、角質細胞、肝細胞等，可發展用於治療各種類型的癌症、第一型糖尿病、帕金森氏症、心臟疾病及軟骨修復等。

TGA : Classification by Method of Preparation and Intended Use

Method of preparation	Intended Use: Homologous	Intended Use: Non-homologous
Minimal Manipulation	Class 2 Low Risk	Class 3 Medium Risk
More than minimal manipulation	Class 3 Medium Risk	Class 3 Medium Risk

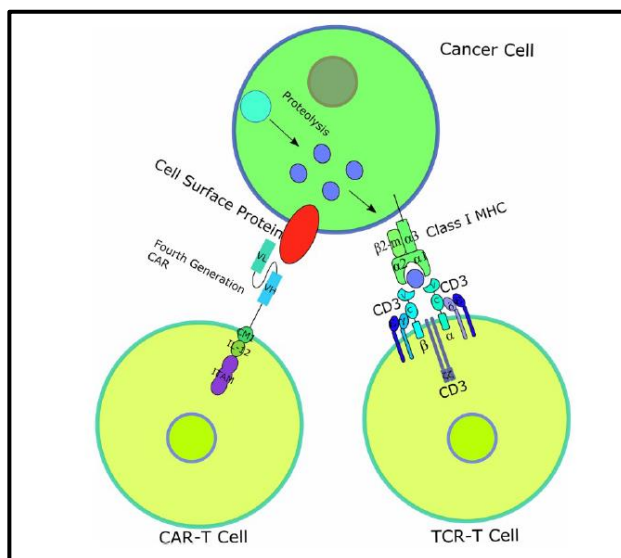
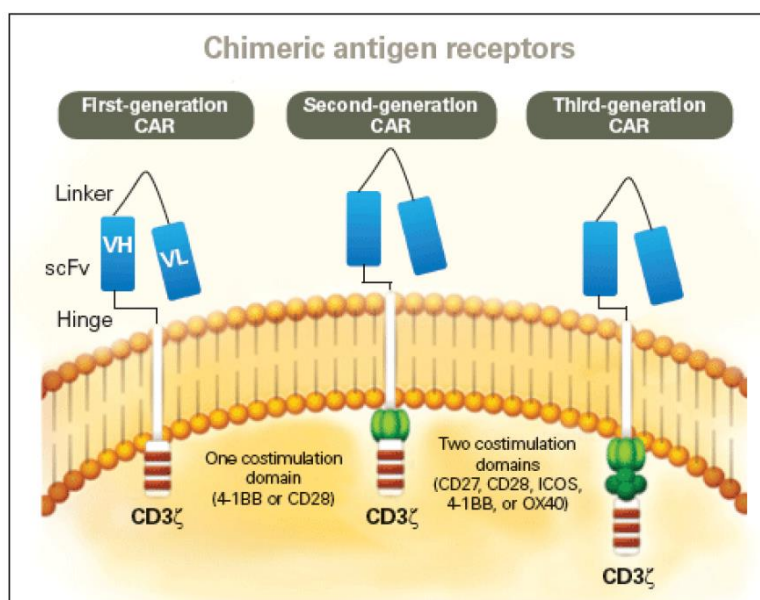


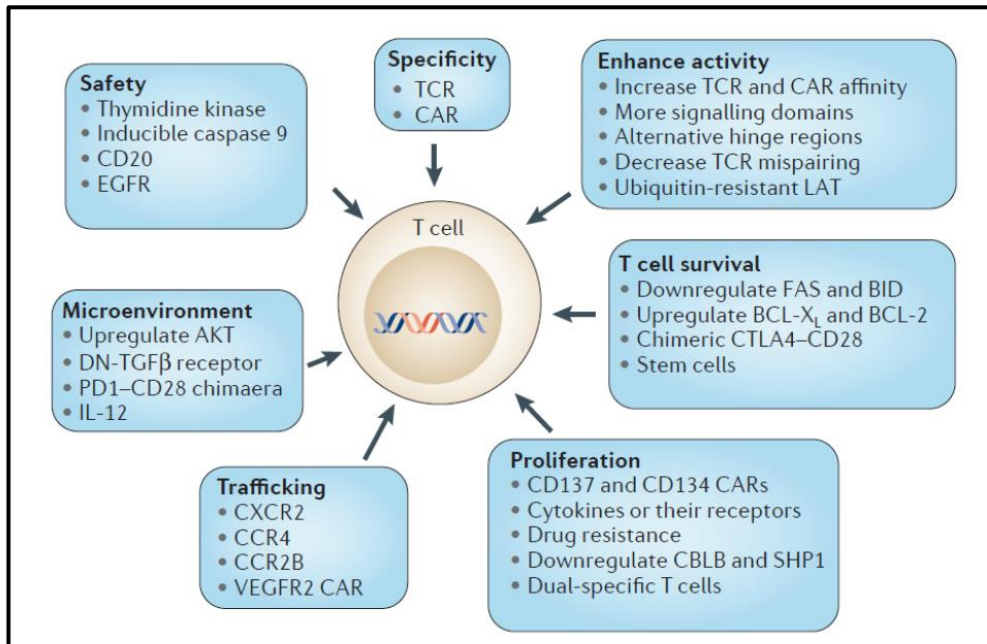
三、Targeting cancer

美國 Cellectis 公司代表就應用於癌症治療之細胞與基因治療原理與現有產品類型進行解說，如基因調控 T cell 可增進 T cell 辨識癌細胞的能力、促進增生及減少腫瘤相關免疫抑制因子，以提升 T cell 對抗腫瘤的能力。相較於傳統化學療法或放射療法，免疫療法包含：單株抗體治療(可阻斷細胞表面蛋白)、免疫細胞抑制劑(例如：M1/M2 單核球、cytokine 抑制劑及替代的樹突細胞)、細胞治療(例如：CAR-T 細胞治療、基因工程免疫細胞)，這些治療在過去 10 年間有大幅的進展。據估計，目前有將近 240 種免疫療法正在進行臨床試驗階段，以研究對不同癌症治療的安全及療效。另外也詳細分析各種基因與細胞治療產品提升治療效能的研發策略，像是調控腫瘤微環境以加強 T cell 活化狀態、辨識新的腫瘤抗原等，並特別著重 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-T) 的部分，說明其結構

組成及未來可發展之目標，分別從各個面向如：增進活性、T cell 存活率、增生、安全性及調控微環境等進行介紹。目前 FDA 已核准的 CAR-T 產品 Kymirah 及 Yescarta 後續仍須依據 REMS 執行長期上市後研究。

治療類型	舉例
CAR-T	Kymirah Yescarta
mAB	Yervoy
Cytokines	Proleukin Sylatron
Immune checkpoint inhibitors	Keytruda Opdivo
Oncolytic virus therapies	Imlygic
Cancer vaccines	Provenge





四、Case Study

USFDA 提出各種產品案例，請在場學員練習判定是否屬於最小操作、同源使用，以及其所屬 TGA 風險等級。現場討論熱烈，但共同的結論仍是認為應視產品製程與使用目的來做類別判定，且必須考慮分類後所對應法規要求程度的差異，產品風險程度也要納入考量。

五、Experience of regulatory process of gene therapy to initiate clinical trial in Japan

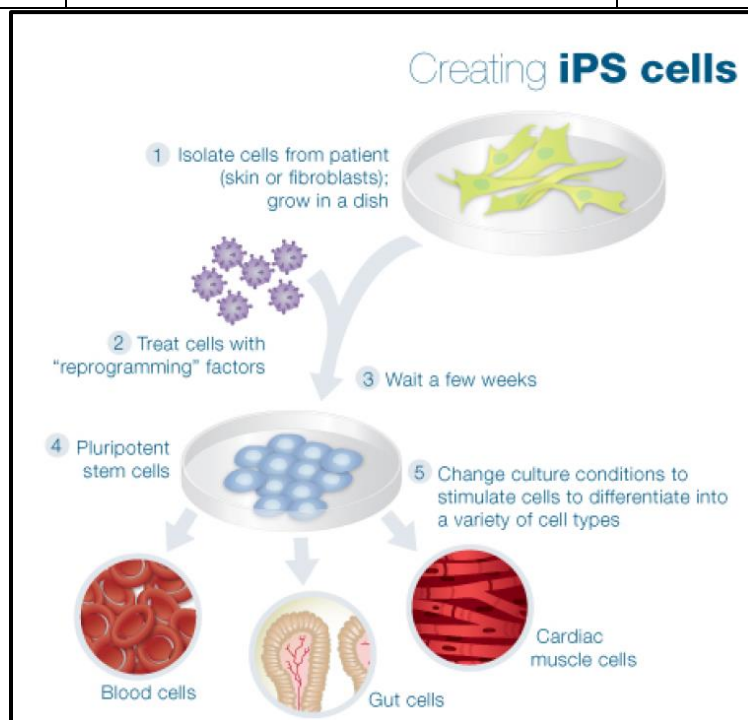
日本輝瑞公司代表分享其基因治療產品於日本申請 IND 的經驗。由於日本近期的藥事法修法(PMD Act)納入再生醫療製劑，所以對細胞及基因治療產品業者而言，必須重新學習新的申請模式，在審查時程上也較難以預估。就 PMDA 公告 NDA 審查時間(約一年)，一般藥品有 80%機會於時限內審查完成，但對於再生醫療製劑只有 50%可能在時限內完成。另外，由於日本加入 The Convention of Biological Diversity (CBD)，與多國

簽訂了 Cartagena Protocol (確保生物多樣性之議定書)，因此日本針對基因治療產品發布 Cartagena Law，即所有基因治療產品必須先提交 Cartagena application，提供環境危害評估資料(viral shedding data)，經 MHLW(厚生勞動省)及 MOE (環境省)審查核定後，才能提出 IND 申請，也因為需要先經過 MHLW/MOE 的審查，所以整個時程也會比 FDA 或 EMA 更久。

六、Stem cells

由 Northeastern University 代表講解複習 Stem cell 應用於細胞治療之理論基礎、優缺點，及研發的各種適應症，例如：心衰竭、中風、糖尿病、帕金森氏症等。被定義為幹細胞者必須要具備進行多次細胞分裂的能力與具有分化成不同細胞類型的潛能。另外，為促進幹細胞存活率，需要有相容的生長因子、細胞外介質、生長因子等配合。幹細胞常見的分類包含：Embryonic stem cells、Embryonic germ cells 及 Adult stem cells，分別代表五至六天的胚胎細胞、來自人類胚胎的一部分且最終將生成卵子或精子、出生後在組織或器官中的特化或分化細胞中發現的未分化細胞。講師也介紹利用 Induced Pluripotent Stem Cells(iPSC)技術，可增進幹細胞的多能性，以利進一步分化為神經細胞、多巴胺細胞、心臟細胞、血球細胞、造血細胞等。其優點是細胞在基因上與病人相同，就不用擔心排斥的問題，但也有缺點像是細胞仍帶有基因缺陷、以及插入的基因序列位置不對反而造成突變等。

幹細胞類型	定義	舉例
Totipotent	Each cell can develop into a new individual	Cells from early (1-3 days) embryos
Pluripotent	Cells can form any (over 200) cell types	Some cells of blastocyst (5 to 14 days)
Multipotent	Cells differentiated, but can form a number of other tissues	Fetal tissue, cord blood, and adult stem cells

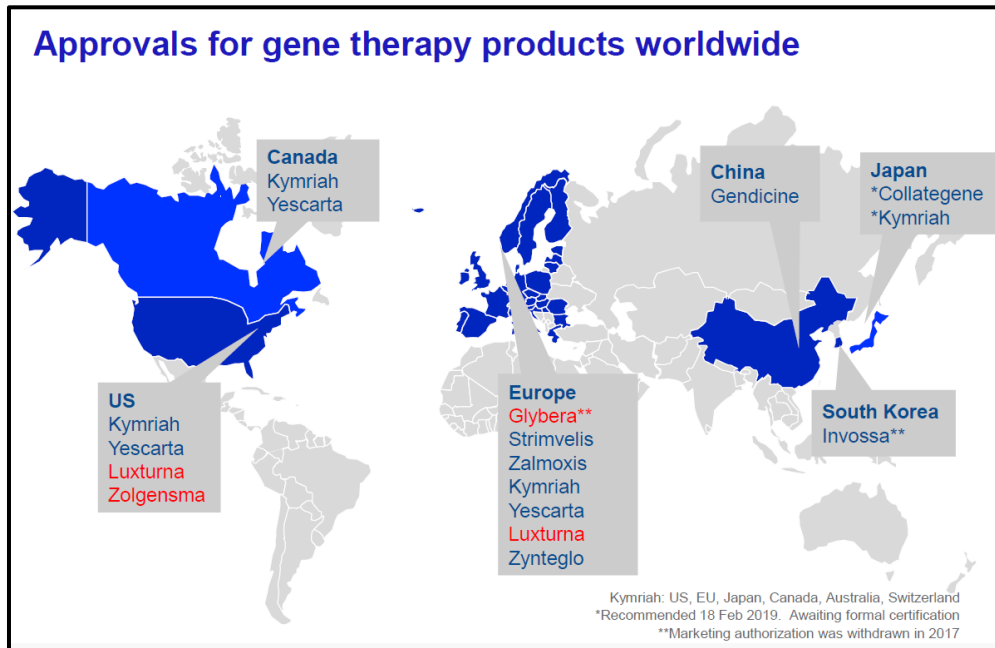


七、TCR T cell therapy for viral-related cancers and viral infections in Asia

新加坡 LION 公司代表介紹 T cell receptor 細胞治療產品 (TCR-T)。LION 公司為新加坡生技公司，主力 TCR-T 產品為 LioCyx[®]，目前正在臨床試驗階段，以新加坡為基地，並在中國執行臨床試驗，在兩地也都有設 GMP 工廠。講師介紹了 TCR-T 治療原理，比較 TCR-T 與 CAR-T 治療的差異，也以 LioCyx[®] 為例，說明其目前臨床試驗資料中發現對於肝臟移植後 HCC 復發轉移病人的治療成效。並提到計算該產品所需劑量會受到製程、從 animal model 外推到人體與病人耐受性等因素影響。

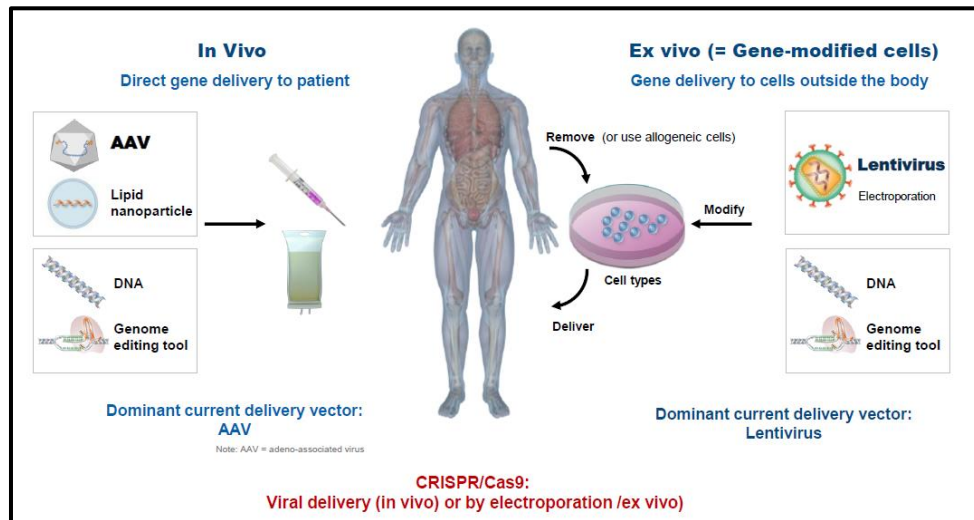
八、AAV-based gene therapy

輝瑞公司代表介紹 Adeno-associated virus (AAV) 基因治療，首先提到 AAV 作為 vector 的優缺點，並以問答的方式介紹 AAV 發展的過程。AAV 及 CAR-T 是目前基因治療研發的兩大主力。由於 AAV 基因治療的主要特色為修復單一基因缺陷，所以其目前所開發適應症主要為單一基因缺陷的罕見疾病。目前國際已上市的 AAV 基因治療產品有治療 LPLD 的 Glybera(去年已下市，僅一位病患使用)、治療 SMA 的 Zolgensma 及治療視網膜病變(RPE65 突變)的 Luxtuna，但這些產品目前均未於亞洲國家上市。由於講師過去曾為 USFDA 負責 CMC 審查之主管，對於法規單位也提出一些思考方向，例如為了滿足醫療需求，各國會採取有條件核准的加速核准措施，雖然加快上市，但對 CMC 品質管理而言，其實也壓縮了業者執行製程與檢驗方法開發及確效的時間，然而業者與法規單位都不能因此捨棄對 CMC 品管完整性的要求；參考 Zolgensma 的 USFDA 核准函，可以看到 USFDA 對於部分 CMC 資料採取上市後要求的彈性做法。所以找到該如何達到即時滿足醫療需求，找到加速核准可依據的臨床療效指標，以及嚴格的上市後追蹤要求，確保產品安全與品質，這是法規單位與業者必須共同溝通討論的。



九、CRISPR

諾華公司代表介紹 Cluster regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR/Cas9) 基因治療技術。CRISPR 與 Zinc-finger nucleases (ZFNs) 及 Transcription activator-like effector-based nucleases (TALENs) 為目前主要用於基因療法的基因編輯工具。CRISPR 的優勢在於其技術門檻及成本較低，過去也常應用於建立動物模式及基因定序的實驗室技術，近期因為中國研究者應用於遺傳性研究(應用 CRISPR 技術於人類胚胎產出基因編輯寶寶)而產生相當大的倫理爭議。CRISPR 基因治療產品目前仍在臨床前及臨床試驗階段，未來要上市仍將面臨許多挑戰，像是：製程開發、臨床前安全性試驗需要有更長期的研究、臨床試驗與相關花費等。目前發展中的產品適應症包含：地中海型貧血症 (Beta-thalassemias)、視網膜色素病變、鐮刀行貧血症、溶小體儲積症 (lysosomal storage disease, LSD) 等。



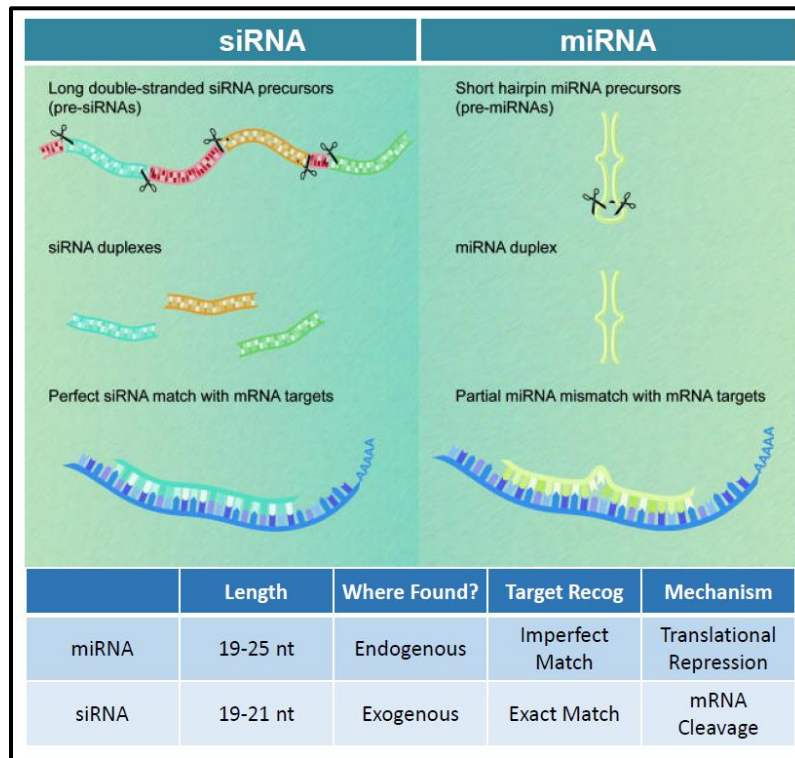
	ZFNs	TALENs	CRISPR/Cas9
DNA targeting	Zinc-Finger Nucleases	Transcription Activator-Like Effector-based Nucleases	crRNA or sgRNA
Size	~1 kB x 2	~1 kB x 2	~4.2 kB (SpCas9) + 0.1 kB (sgRNA) x 2
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> Sequence-based module engineering Small size (<1kB) 	<ul style="list-style-type: none"> High specificity Accurate recognition, 1 bp Relatively easy selection of target region 	<ul style="list-style-type: none"> Free selection of target region Simple synthesis of gRNA Multiplexing ability
Limitations	<ul style="list-style-type: none"> Difficult sequence selection and ZFN engineering Expensive and time consuming 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive and time consuming Large protein size (>3kB) 	<ul style="list-style-type: none"> Large protein size (~4.4 kB)

CRISPR/Cas9 considered most versatile and efficient editing tool

Source: Wang et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; Shim et al., Acta Pharmacologica Sinica (2017), adapted; ; Genioo analysis

十、DNA/RNA based therapies

Northeastern University 講師介紹 DNA/RNA 為主的基因治療及其治療原理。此類產品類型包含可結合 gene 或 mRNA 以抑制蛋白質生成的單股 oligonucleotide、人工合成以結合蛋白抑制其活性的 aptamers、重組標定 mRNA 的 ribozymes 及 RNAi，不過這類產品在我國均是以生物製劑核准上市。另外，講師也介紹利用人工染色體(HAC)的技術，使得可攜帶 DNA 的量變大，但相對的載體選擇也很重要，必須確保具有長期安定性以維持穩定表現。

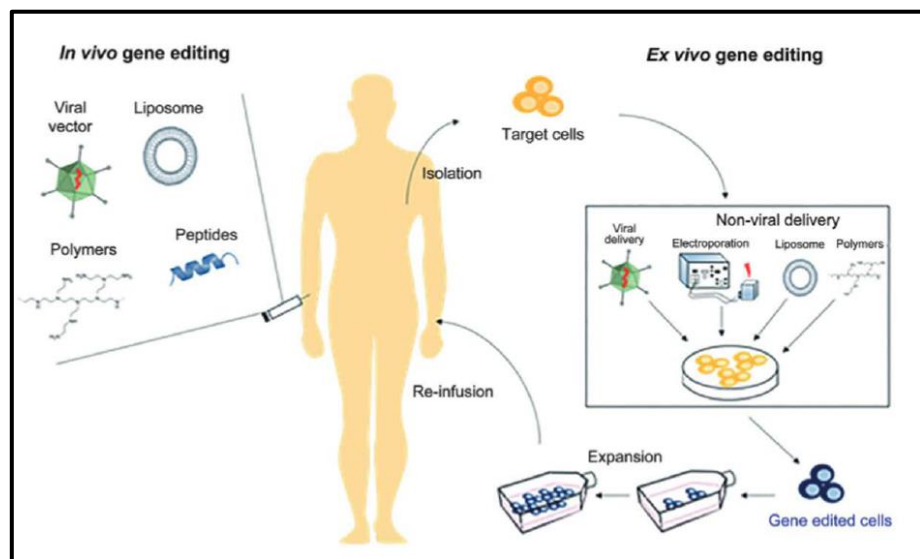


Identified miRNA	Biological Target in Signal Transduction	Physiological Function/Relevance
miR-15/miR-16	Bcl2	Apoptosis
miR-1	GJA1/KCNJ2	Cardiac Arrhythmia
miR-146	IRAK1/TRAF6	Bacterial Infectious Response; TLR-NFκB
miR-520h	ABCG2	Stem Cell Differentiation
miR-106a	Rb1	Cancer Pathogenesis
miR-let7	Multiple	Cell Cycle Regulation
miR-155	-	Adaptive Immunity
miR-223	-	Granulocyte Regulation
miR-208	-	Stress Response (Heart)

十一、Gene editing in cell therapy and regulation

Collectis 公司代表介紹用於細胞治療的基因編輯技術，CAR-T 治療即屬此類，可應用的基因編輯技術與前面提到的基因治療技術相同。嶄新的遞送技術包含微脂體，其具備組織專一性並可減少抗體被中和的問題。此類細胞治療的風險在於其長期性的調控、可能延遲的不良反應、以及 off-target 作用。但隨著目前科技發展，一些可預期的不良

反應及風險可透過附加的基因調控以及篩檢技術預防。然而有關基因編輯技術的安全性議題，法規單位或業者都沒有有一定的標準，且在動物進行的試驗結果不一定能反應人類的情況，因此講師很強調建立有關法規前，必須要對有關科學技術有所認識。總結來說，就是目前還不存在統一適用於所有產品的臨床前試驗和試驗參數的標準，因此無法單純使用一套指導原則來適用在所有面臨的問題，這也是基於細胞和基因治療產品的多樣性和複雜性，而需要進行逐案試驗的策略。但隨著新的體外和體內試驗模型順應科學技術進步發展出來，可考慮針對特定產品和適應症量身定制所應達成之條件。講師並建議在產品開發的早期階段即與 FDA 進行溝通對產品核准上市可能是有幫助的。



十二、A primer on analytical characterization : from mAbs to advanced therapies

Northeastern University 講師以蛋白質藥物的 CMC 品管為例，請大家思考對於基因與細胞治療產品的品質管控要求。以蛋白質藥物而言，

不嚴謹的品質管控所產生的任何蛋白質結構改變都是可能致命的，細胞與基因治療產品結構比一般蛋白質藥物又更為巨大複雜，發生任何的變異，是否也可能產生相同致命性的影響。現場業者與法規單位代表也有一番討論，產品的品質管控相當重要，這是業者必須要負責的，但目前對於細胞及基因治療產品這類新興生技產品，檢驗方法尚無一定標準，仍待法規單位與業者共同合作；另外對於法規單位而言，病人所承擔的風險效益也是必須納入考量的重點。

十三、Advanced therapies for various diseases and conditions marketed and investigational products

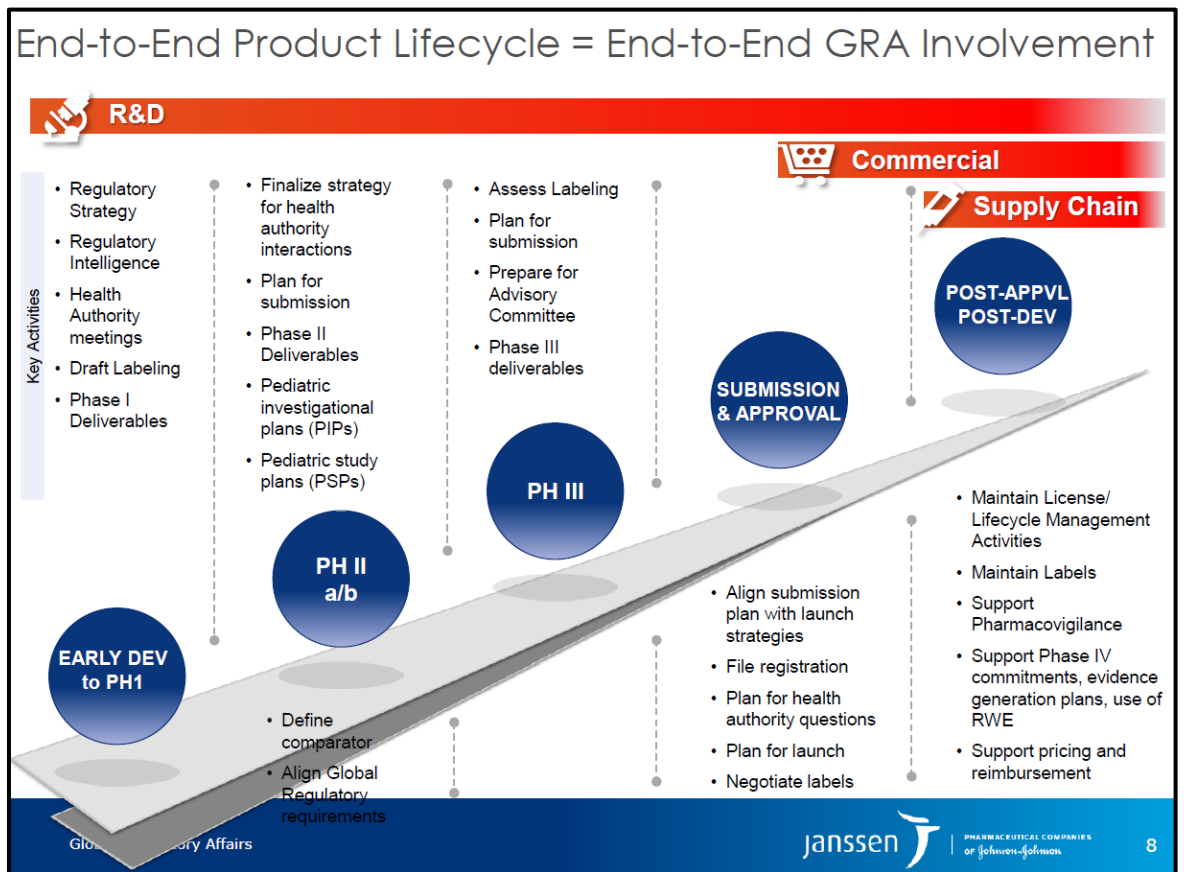
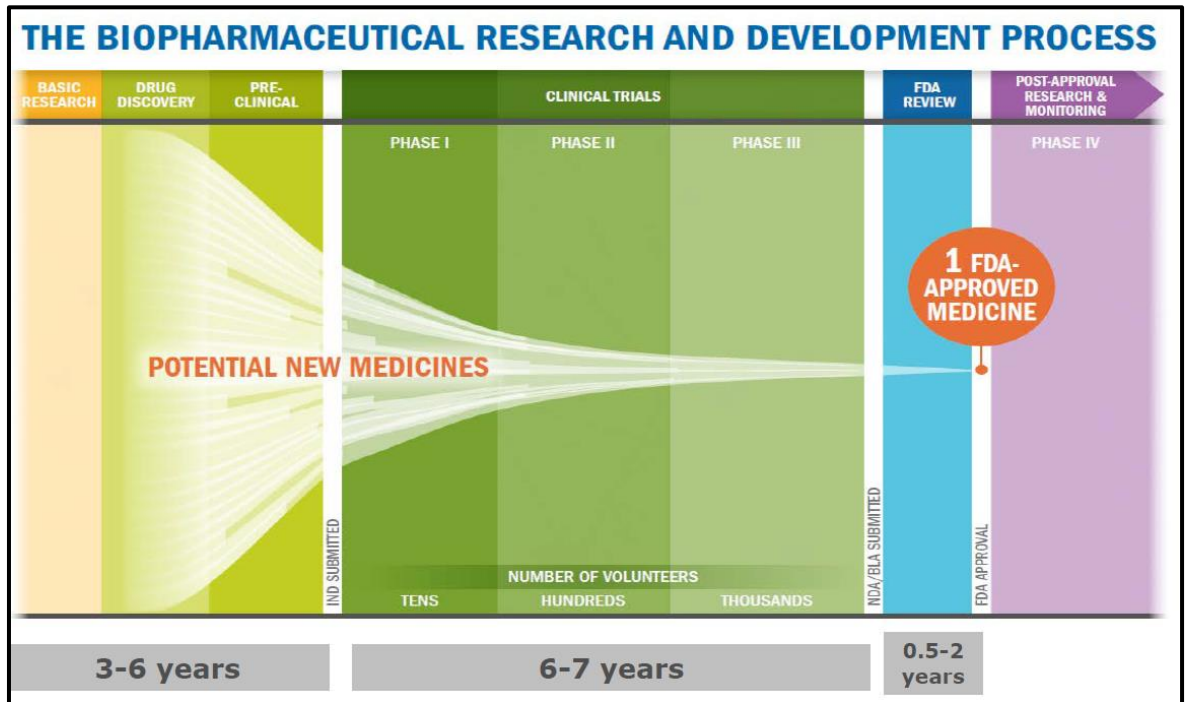
USFDA 講師介紹目前國際已上市的細胞及基因治療產品、適應症及治療原理，此類產品目前大多核准用於復發型疾病或第一線以後之治療。針對目前細胞治療研究常應用且適應症相當廣泛的 Mesenchymal Stem Cell (MSC)，USFDA 對於如何定義標識此類細胞提出疑義，因為目前尚無明確的生物標的可加以辨識，且其實際療效機轉也尚未釐清，所以法規單位應該要嚴謹管理。但現場業者代表也認為必須要考慮優先滿足病患緊急使用需求。目前我國於特定醫療技術檢查與檢驗醫療儀器實施或使用管理辦法已開放醫院申請施行以自體骨髓 MSC 移植之細胞治療技術，但尚無核准之案件。

十四、Quality and regulatory consideration for ATMPs

美國 Bluebird Bio 公司代表分享細胞及基因治療製劑的品質與法規考量。Bluebird Bio 公司的首件基因治療產品 Zynteglo 於今年於歐盟 EMA 透過 PRIME 快速審查機制以罕藥核准上市，用於治療 beta-地中海型貧血。目前該產品在美國已獲得 breakthrough therapy 及罕藥認定，預計 2020 年初將上市。基因治療製劑的製程管控查檢點，包含 plasmid、cell line 與 vector 的製造與品管檢驗、製劑製程的各項檢驗，以及病人細胞採集與製劑輸送供應鏈等。但這許多必須檢驗的關卡與項目，並非所有的製劑業者都能獨立完成，往往需透過 Contract manufacture/testing organization (CMO/CTO) 來合作執行，例如 plasmid 供應業者與細胞株供應業者等。所以製劑業者在向法規單位提出申請時，必須能整合 CMO/CTO 的品質檢驗資料，及早與法規單位溝通，規劃符合法規要求的 Quality Product Strategy 來證明製劑品質。

十五、Product Life Cycle Management

嬌生公司(JnJ)代表介紹細胞及基因治療產品生命週期的管理與研發策略。由於細胞及基因治療產品的生命週期與傳統藥品不同，必須要能夠以有限的試驗，在相對壓縮的時程內，確切的證明產品安全性及療效，並儘早取得核准以滿足醫療需求。要達成此目標，必須組成產品研發策略團隊，研析各國法規要求、及早與法規單位溝通，並研究競爭者布局及送件經驗等。講師依據其經驗，就製程品質、臨床前、臨床資料等部分於法規單位審查的重點進行說明。



十六、Strategic Implications

輝瑞公司代表針對法規單位如何在有限的人力與資源下，面對快速增加的基因與細胞治療製劑申請案件，可能需要面對的常見議題，利用

問答的方式讓來自各國法規單位的學員發表意見。例如，「如何在資源有限的情況下，有效應對快速成長的申請案件量」，各國提出的建議包括可利用外部資源與學界合作，或是在亞洲國家推廣 EMA 會員國相互採認審查結果的模式等；而「如何吸引產業到我國投資」，各國的建議則是須建立明確的規範及可預估的審查時程、簡化審查機制、允許進行遠距諮詢等；另外，對於「如何增進審查的彈性」，各國則提出可利用風險管控機制或參考先進國家的審查報告等方法。講師總結後認為，法規單位所遭遇的挑戰是審查經驗有限、尚無完整標準化的規範、地區性要求的差異以及在倫理考量的差異等，而要解決這些困難點，各國法規單位應努力做到建立完善的法規架構，並致力於國際法規協和，增加申請者對審查結果及時程的可預測性，並給予適當的審查彈性，以及加強人員專業訓練來因應。

參、亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議

本次會議由 USFDA 主持，並由出席會議之各國法規單位簡報各國相關規範及管理方式：

一、前言

USFDA 說明辦理會議目的為加深與亞洲區域的溝通合作，並希望透過僅限法規單位代表的圓桌會議，讓大家能夠就細胞與基因治療管理與審查實務面所遭遇的挑戰及一些較敏感的議題，進行經驗分享與資訊交流。未來希望可以每年定期召開方式進行。

二、台灣

我國報告台灣再生醫療管理制度的演進、現況與挑戰。USFDA 對於細胞治療技術連結製劑查驗登記管理的審查要求提出疑問，我方說明仍需基於一定的臨床試驗資料(至少 phase II 試驗)結果。

三、香港

香港代表說明其管理體系是學習 EMA，一樣是依照風險高低區分，低風險為最小操作及同源使用。香港衛生署於今年四月向立法機構提出

「Regulation of Advanced Therapy Products (ATPs)」的提案，並預計於近期完成各項有關 ATP 產品的規範。

四、印度

印度代表說明細胞及基因治療產品係於今年才開始納入新藥列管，包含體細胞衍生產品、基因治療產品、異種移植製劑等。目前在印度，相關

申請案的審查與諮詢輔導是由 Cellular Biology Based Therapeutic Drug Evaluation Committee(CBBTDEC)執行，而有關的臨床研究與指引則是由 Indian Council of Medical Research(ICMR)負責，但若是屬於非查驗登記用的研究案，則是另外由 Biomedical and Health Research (BHR)列管。由於細胞及基因治療產品適應症多屬罕見疾病，印度代表解釋其罕病定義是指發病率低於 50 萬個人，為了促進印度境內藥品開發及臨床試驗，如屬罕病用藥可申請加速審查，其 IND 適用 30 天默許制，其他申請與 NDA 審查則是為 90 天。對一些還沒核准的藥品，如果是為滿足醫療需求，且病人沒有其他合適的治療，公立醫院可以藉由限量的方式輸入，確保病人治療的權益。針對 NDA 申請案件，若屬已在印度認可參考國上市且無已知嚴重不良反應者，或在印度執行跨區域臨床試驗且已在他國上市者，可能有機會免除國內臨床試驗。有關所面臨的挑戰，除了與各國一樣同意應健全法規環境，雖然印度審查單位認為任何大於最小操作的細胞及基因治療均應審慎列管，但其國內部分醫師仍認為若是已在醫院執行的既有操作，就應該是醫療技術，不應做為產品列管。

五、印尼

印尼代表說明其 Ministry of Health(MOH)自 2012 年起就開始針對細胞治療建立多項管理規範。目前自體細胞治療以及僅供學術研究用的異體細胞治療，是由 MOH 所管理，若是非供學術研究用的異體細胞治療，才是由 National Agency of Drug and Food Control (NADFC)管理，審查

標準則是參考 EMA 及 USFDA 規範。有關目前所遭遇挑戰，印尼代表說明近期常遭遇申請者宣稱細胞與實際產品所含細胞不同或無法辨識確認、學術研究進行過程未能依循品質安全療效的概念，以及可用資源有限，例如審查量能、法規管理架構、科技知識的傳遞等。

六、日本

日本代表介紹其目前再生醫療製劑管理情形。除說明其產品與醫療操作雙法管理架構以外，也說明再生醫療製劑加速核准及 SAKIGAKE 機制。從 2018 年至今已有 3 項產品透過 SAKIGAKE 及有條件期限許可上市，包含用於脊髓損傷的自體 MSC 細胞治療產品 Stemirac、CAR-T 療法的 Kymirah，以及用於慢性動脈栓塞造成潰瘍的 HGF gene therapy。日本代表認為在判定臨床療效資料支持度與病患臨床需求之間，必須要有詳盡的溝通討論，在預期的效益下權衡可接受的風險。與會人員詢問，目前取得有條件期限許可的產品，是否能夠於期限內完成要求的療效驗證。日本代表以 Heartsheet 為例，說明可能因為療效良好，反而造成患者治癒後就難以長期追蹤，所以業者只好申請延長期限，從原本的 5 年延長為 8 年。所以如何執行使用者長期追蹤，可能是未來法規單位間可以好好溝通思考的議題。

七、韓國

韓國代表說明其細胞治療管理，主要排除最小操作者；而對於基因治療，則須符合定義者才適用，包含用於基因疾病、AIDS、癌症或無其他合適

性治療且危及生命之疾病者。細胞及基因治療產品亦適用有條件許可的加速核准機制，其 IND 審查天數為 30 天、NDA 為 115 天。適用有條件許可機制範圍包含用於罕見疾病、危及生命之嚴重疾病，及以自體軟骨或皮膚細胞作為主成分者。有關「以自體軟骨或皮膚細胞作為主成分者」，韓國代表說明未來以規劃將本項排除於適用有條件許可範圍。透過過去的審查經驗，韓國代表指出細胞治療產品申請案，有 70%的審查議題都在臨床部分，例如針對臨床試驗的設計等；而基因治療產品申請案，則是有 57%為品質議題。最後韓國代表也介紹了 Majungmul (Prime Water)的加速產品核准上市機制，其內容包含召開訓練工作坊、給予科學性建言、與產品併進的諮詢輔導等，有助於縮短核准前臨床試驗的時程及 MFDS 的審查時間。

八、馬來西亞

馬來西亞的代表說明 NPRA 僅管理藥品，醫療器材及化粧品目前各由不同單位列管。就細胞與基因治療產品，是由 NPRA 負責判定類別，再依其類別由業管單位負責。所以目前馬來西亞制定的細胞及基因治療查驗登記指引，就涵括了三個以上不同單位的業務。就藥品類別而言，細胞及基因治療產品是依高低風險管理，如果是 class I 低風險者代表為同源使用最小操作，不會造成全身性的作用，因此也無須查驗登記，但仍應符合 GMP 及 GTP 規範。

九、巴基斯坦

巴基斯坦代表提到細胞及基因治療產品的學術研究，是由 Pakistan Health Research Council (PHRC)及 Human Organ Transplant Authority(HOTA)管理，產品臨床試驗與查驗登記才是由 Drug Regulatory Authority of Pakistan (DRAP)。目前巴基斯坦尚無收到任何基因與細胞治療產品申請案。目前有專案進口的機制，可由醫院或是特定機關來提出申請。面臨的挑戰在於要如何區分學術研究、醫療技術與產品。在審查標準上，巴基斯坦可接受其參考國(美國、加拿大、歐盟、澳洲、日本、英國及 WHO)審查結果。有關目前的挑戰，巴基斯坦代表不斷強調國際合作、資訊交流與法規協和化的重要性。

十、菲律賓

菲律賓尚無針對細胞治療產品的規範，但針對 stem cell 製造廠所有要求，其認證是由 Health Facilities and Services Regulatory Bureau (HFSRB)負責，至於法規的部份才是由菲律賓 FDA 負責。細胞製造場所的認證須由廠商向 HFSRB 申請，再由 HFSRB 及菲 FDA 共同審查，確認符合規定後，還要再經過 Bioethic Advisory board 同意後才能取得認證，目前已有 6 個產品依此機制取得製造場所認可。

十一、新加坡

新加坡代表說明目前的 CTT (cell and tissue based therapeutic product)是以 Medicines Act，由 HSA 列管，但在未來，列屬於低風險之 CTT 將以 Health Product Act，由另一個法規單位列管。未來 CTT

也將更名為 CTGTP (cell, tissue and gene therapy product)。風險高低的判斷仍是依據最小操作及同源使用的原則來判定。但無論高低風險都應該要取得臨床試驗核准函及 IRB 同意函才能執行。

十二、泰國

泰國代表說明他們也是分成高低風險管理，低風險者不改變原本細胞特性故無須申請查驗登記，而高風險不僅要查驗登記外也必須依循 GMP。另外面臨的挑戰則是對於最小操作程度的定義，USFDA 代表回應美國亦面臨相同的挑戰。

十三、美國

USFDA 代表介紹基因及細胞治療產品在美國的管理單位與法規架構，並提出在去年度的細胞治療與基因治療 IND 申請案件都有較往年倍數增加的情形。除此也特別提到在美國及全球都有許多的細胞治療診所，容易衍生安全性爭議。美國目前共核准了 4 個基因治療產品，包含兩個 CAR-T 產品(Kymriah 及 Yescarta)及兩個 AAV 產品(Luxturna 及 Zolgensma)。最後美國代表再次強調國際合作的重要性，過去美國合作溝通的對象主要為美歐地區國家，未來希望可以透其他國際合作平台如 ICH 或 IPRP，以及如今日所舉辦的法規論壇增加與亞洲國家的互動。

十四、案例分享

韓國所提出之案例為 Cartilife，該產品於 2019 年 4 月 24 日以有條件許可核准上市，為自體軟骨細胞用於治療膝蓋缺損。此產品可以有條件許可核准，主要因為其採用自體軟骨細胞治療，符合現行法規認定適用有條件許可的範圍。但實際上 MFDS 對該產品仍有一些疑慮，包含其上市前僅有一個探索性的研究、缺乏長期療效性資料、病患安全性資料人數不足，及缺少老年病患資料等。因此後續仍須執行 6 年的 reexamination，共需蒐集 600 位病人的資料。就此案例，韓國代表向各國請教對於自體軟骨細胞產品管理的意見。

十五、總結

由 USFDA 代表進行會議總結，除說明本會議未來將定期舉辦，下次預計為明年春天(已安排於 2020 年 4 月 20 日當週)，並詢問各國代表是否有特別希望提出討論的議題。各國提議包含：早期臨床試驗的 GMP 要求、風險評估、審查流程、有條件許可的上市後療效驗證試驗設計、安定性試驗、製程管控，以及藥價制定等。未來視議題需求可能再邀請不同負責單位的代表出席參與討論。

肆、心得與建議

1. **學習國際間先進醫療產品法規管理與審查的概念，因應我國未來對先進醫療產品品質、安全、療效的管理，並增進審查的量能，期與國際接軌。**

本次參與「APEC 先導卓越中心先進醫療研討會」與「亞洲-美國先進醫療法規圓桌會議」除了學習到不同國家對先進醫療產品的法規規範與管理模式，也了解到產業界對先進醫療產品生命週期管理與研發到上市不同階段的策略與考量。有鑑於先進醫療產品相對傳統化學藥品的特殊性與複雜性，我國業已制定「再生醫療製劑管理條例(草案)」，後續俟草案通過後將再研擬 6 項子法規，包含：再生醫療製劑查驗登記審查準則、再生醫療製劑優良製造及運銷準則、上市後安全監視辦法等，以強化先進醫療產品的管理規範。雖然目前我國尚未核准此類產品上市，但建議未來在面臨先進醫療產品查驗登記申請時，也可納入本次會議各界專家學者提出的觀點，作為審查時之參考，例如：上市後風險管控機制與保留審查的彈性等，法規單位與業者間應積極溝通，共同創造雙贏的局面，並保障病人接受治療的權益。另外也應加強審查及稽查人員對先進醫療產品的專業知能，例如：定期舉辦讀書會的方式，蒐集與掌握最新的國際規範，以確保此類產品的品質、安全與療效，並增進審查的一致性 & 可預期性。

2. **輔導國內產業發展細胞與基因治療之技術，提升我國先進醫療產業發展。**

考量目前先進醫療產品大多數是源自於自體細胞，因無法大量生產所以價格不斐，以 USFDA 核准的 CAR-T 治療產品 Kymriah 及 Yescarta 為例，進行一個

療程分別需要 47.5 萬美元及 37.3 萬美元，因此未來勢必要朝向自動化生產及研發以異體細胞作為來源之治療，才能降低病人接受先進醫療的門檻，增進治療的可近性。

另外，韓國政府為協助業者發展先進醫療產品，特別制定 Majungmul(Priming Water) Program，這是一個輔導業者研發並提供法規科學建議的機制，其執行方式包含對研發人員舉辦每二年一次的教育訓練，內容含括法規指引及 case study；另針對早期研發階段的廠商提供每個月 1 次的 expanding consultation，除此之外，也對晚期階段的廠商提供以產品為導向的諮詢服務，這些措施都有助於縮短核准前試驗的時程及藥政單位的審查時間，值得我們參考學習。

3. 持續派員參與國際會議，促進我國與國際交流。

本次會議提到，因各國對先進醫療產品的審查經驗有限，各國主管機關應認同彼此間應持續互相分享與交流管理上的實務經驗與所面臨的挑戰，共同尋求解決方式。在會議中我國代表亦積極參與議題討論，並主動向各國分享我國的管理模式，另就目前我國立法上面臨之難題提出疑問，並蒐集不同國家處理的辦法與建議。主辦單位表示未來也將定期召開此類會議，故建議我國可持續派員參加，以增進與國際交流的機會，也有助於持續掌握國際最新脈動，達成法規國際協和化，並可向國際宣達我國積極推動先進醫療及完善法規環境的努力，提升國際能見度。另外也助於提升國內相關產業發展的水平，

期與國際接軌，除可協助病人及早接受先進醫療產品治療，並可將國內研發生產市場擴展至全球。

伍、會議議程與照片

<i>Day 1:</i>			
Session 1: The Basics			
08:30-09:00	30'	Registration (light refreshments)	
09:00-09:10	10'	Opening Presentation / Welcome Congratulatory Remarks	<i>Jared Auclair (NEU)</i>
09:10-09:40	30'	RHSC update and Introduction to Roadmap	<i>Srini Srinivasan (HSA)</i>
09:40-10:10	30'	Review of online content	<i>Jared Auclair (NEU)</i>
10:10-10:30	20'	Coffee break and Group Photo	
10:30-11:30	60'	overview of types of advanced therapy classifications and different diseases/conditions.	<i>Judith Arcidiacono (US FDA)</i>
11:30-12:30	60'	Targeting cancer	<i>Shirley Bartido (Collectis)</i>
12:30-13:30	60'	Lunch	
Session 2: Examples and Case Studies from Session 1			
13:30-15:00	90'	Case Study 1: characteristics of hypothetical cell and gene therapies and ask the students to identify the classification of the therapy (Agree, cell therapy allogeneic, cell therapy autologous, gene therapy, CAR-T, Cancer vaccine)	<i>Judy Arcidiacono (US FDA)</i> <i>Hans-Juergen Fuelle (Novartis)</i>
15:00-15:30	30'	Coffee Break	
15:30-16:30	90"	Experience of regulatory process of gene therapy to initiate clinical trial in Japan (including environment risk assessment)	<i>Gentaro Tajima (Pfizer)</i>
16:30-17:15	45'	Stem cells	<i>Kevin Broadbelt (NEU)</i>
<i>Day 2:</i>			
Session 3: Types of Cell and Gene Therapies			
08:30-09:00	30'	Coffee and Breakfast	

09:00-10:00	60'	Car T-cells	<i>Michael Kalos (JnJ)</i>
10:00-11:00	60'	TCR T cell therapy for viral-related cancers and viral infections in Asia	<i>Lu-En Wai (Lion TCR)</i>
11:00-11:15	15'	Coffee	
11:15-12:15	60'	AAV-based gene therapy	<i>Keith Wonnacott (Pfizer)</i>
12:15-13:15	60'	Lunch	
13:15-13:45	60'	CRISPR	<i>Hans-Juergen Fuelle (Novartis)</i>
13:45-14:30	60'	DNA/RNA based therapies	<i>Kevin Broadbelt (NEU)</i>
14:30-14:45	15'	Coffee	
14:45-15:30	45'	Gene editing in cell therapy and regulation	<i>Shirley Bartido (Collectis)</i>
15:30-17:00	90'	A primer on analytical characterization : from mAbs to advanced therapies	<i>Jared Auclair and Jaffrey Agar(NEU)</i>
Day 3:			
08:00-08:30	30'	Coffee	
08:30-09:00	60'	Advanced therapies for various diseases and conditions marketed and investigational products	<i>Judith Arcidiacono (US FDA)</i>
09:00-10:00	60'	Quality and regulatory consideration for ATMPs	<i>Jessica Snow (Bluebird Bio)</i>
Session 3: Development			
10:00-10:15	15'	Coffee	
10:15-11:15	60'	Product Life Cycle Management	<i>Snehal Naik (JnJ)</i>
11:15-12:15	60'	Strategic Implications	<i>Keith Wonnacott (Pfizer)</i>
12:15-12:30	15'	Conclusion (link to rest of curriculum)	<i>Jared Auclair (NEU)</i>
12:15-13:15	60'	Lunch	



本署出席人員於會場合影