



幹細胞治療產品的產業發展與法規研究

盧青佑¹、葉嘉新²

前言

目前全球超過 500 家新興生技公司參與細胞治療的研究，用以治療基因缺陷、癌症、糖尿病、心臟病以及神經疾病等，其中約有 150 家生技公司進行幹細胞(stem cells)治療之研究。1968 年首度將幹細胞應用於醫療的成功案例-骨髓移植 (bone marrow transplantation)，開啟了幹細胞在醫學上的應用，現今骨髓移植仍應用於治療癌症及遺傳性血液疾病，然而所使用之人類造血幹細胞(haematopoietic SCs; HSCs)的來源，已逐漸由骨髓轉而為臍帶血和周邊血。現在全球每年約有 60,000 件骨髓幹細胞移植案例 (其中約 35,000 例係利用自體 HSCs; 約 25,000 例則是利用異體 HSCs)¹。

除了骨髓移植外，近期，間葉幹細胞(mesenchymal SCs; MSCs)的應用亦受到高度的矚目與期待，韓國和加拿大已分別於 2011 年和 2012 年開始核准間葉幹細胞治療產品。而全能胚胎幹細胞(pluripotent embryonic SCs; ESCs)以及誘導式多功能幹細胞(induced pluripotent SCs; iPSCs) 在未來的臨床應用也指日可待，幹細胞治療產業正蓬勃發展中。

細胞及幹細胞治療產品產業發展現況

隨著細胞治療相關技術蓬勃發展，各國法規單位陸續核准細胞治療產品(表一)，民眾對細胞治療產品的接受度也日益增高。近年來細胞治療產品市場持續展現快速成長趨勢，以幹細胞為例，主要市場為北美，其中又以美國為最大市場，約占全球市場的 60%；歐洲國家如英國、法國等以及亞洲國家如韓國、日本及臺灣等都積極發展幹細胞治療²。根據 Visiongain 對幹細胞技術發展的全球市場展望，在 2011 年全球幹細胞應用產品市場總值已達約 270 億美元，預期到 2016 年市場總值可望達到 880 億美元，每年的成長幅度約在 10.6% 左右³。

表一、我國及各國細胞治療核准狀況⁴

國家	臨床試驗	上市核准
台灣	26 件 IND and IDE submission (since 2010)	尚未有細胞治療產品核准上市
美國 FDA	2012 年大約 110 件 new IND and IDE submission	2012 年 4 件 cell therapy products 以及 3 件 cord blood products 以 BLA 核准上市

¹ 財團法人醫藥品查驗中心

² 台灣生技整合育成中心



歐盟 EMA	2012 年 clinical trial applications 中有 353 件 somatic cell therapy medical product (sCTMP)和 109 件 tissue engineered products (TEP)	1 件 TEP 核准上市 (ChondroCelect)
日本 PMDA	6 件 products for clinical trials 另有 66 件 registered for clinical researches	2 件 CTP 核准上市 (Autologous cultured epidermis and autologous cultured cartilage)
韓國 MFDS	73 件 IND of cell therapy products were approved (as of Mar. 19 th , 2013) 29 件 IND of stem cell therapy products were approved (as of Mar. 19 th , 2013)	29 件 cell therapy products 核准上市(as of Mar. 19 th , 2013) 3 件 stem cell therapy products 核准上市(as of Mar. 19 th , 2013)
澳洲 TGA	6 phase I/II trials and 5 phase II trials in 2012	尚未有細胞治療產品核准上市
加拿大 Health Canada	NA	1 件 核准上市(Prochymal (Adult human MSC))

目前已核准上市的幹細胞治療產品以及研發中的幹細胞產品大多數為間葉幹細胞，例如南韓在 2011 年核准了 Pharmicell 公司的 Hearticellgram-AMI，為自體骨髓衍生的間葉幹細胞產品，用來治療急性心肌梗塞，在 2012 年核准 Medipost 公司用來治療軟骨損傷以及退化性關節疾病的由異體臍帶血衍生之間葉幹細胞產品 Cartistem；以及 Anterogen 公司用來治療肛門瘻管(anal fistula)的自體脂肪間葉幹細胞產品 Cupistem。加拿大在 2012 年 5 月核准 Osiris Therapeutics 公司的異體骨髓間葉幹細胞產品 Prochymal，用來治療兒童移植物抗宿主病(GVHD)。

我國的細胞治療及幹細胞治療產業仍處於早期研發階段，主要研究單位為學術研究機構及醫療院所，根據國科會補助的細胞治療及幹細胞相關研究計畫進行分析，可以發現我國補助的相關研究，已逐漸從基礎研究轉為應用研究和商品化研究。雖然目前尚無商品化之細胞治療產品，然自 2010 年台灣 FDA 承接細胞治療產品臨床試驗及查驗登記申請業務以來，目前累計有 26 件細胞治療產品臨床試驗申請案，其治療之疾病涵蓋皮膚/眼睛/軟骨修復、神經退化性疾病、癌症免疫療法以及心血管疾病等。

此外，我國從事幹細胞／臍帶血儲存服務的廠商，近年來也以儲存技術為基礎，衍生出各式各樣的細胞分離儲存服務，如臍帶間質幹細胞、毛囊間質幹細胞、乳牙幹細胞、成人周邊血、自體脂肪幹細胞等，亦同時與醫院及國內外研究單位合作幹細胞移植技術



開發、幹細胞體外增生以及進行幹細胞治療臨床試驗。

我國幹細胞治療產品法規管理現況

一、依幹細胞種類區分：

- 1 體幹細胞：我國對於體細胞治療之定義，係指使用取自病患自體(autologous)、同種異體(allogeneic)或異種異體(xenogeneic)、或其他經中央主管機關核准之體細胞或幹細胞，並經體外培養後所衍生的細胞，以達到疾病治療、診斷或預防目的之醫療技術⁵。

早期，我國衛生福利部(前衛生署)將體細胞治療以新醫療技術方式列管，2010年前食品藥物管理局(現為食品藥物管理署；簡稱TFDA)成立後，為因應新興生技產品的發展走向產品化與商業化的趨勢，體細胞治療臨床試驗申請之業務由醫事處移轉到TFDA，同時為了讓申請臨床試驗之試驗主持人能清楚了解申請時所需檢附的資料與試驗執行中所應注意的事項，TFDA於2011年2月公告了「體細胞治療臨床試驗基準(草案)」、「體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範」、及「基因治療臨床試驗基準(草案)」^{5,6,7}。

同時，為確保體細胞治療產品的品質與安全，操作處理人體細胞組織檢體須符合衛生署於2002年12月13日公告人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)。

- 1.1 臍帶血幹細胞：臍帶血幹細胞研究，因不涉及使用胚胎幹細胞，無倫理議題，因此除衛生署公告的臍帶血移植22項適應症外，以臍帶血幹細胞(cord blood stem cell)應用於各種疾病的治療的細胞治療產品正蓬勃發展。台灣目前對於臍帶血的管理是針對臍帶血保存庫管理，臍帶血保存庫應依據「人體器官保存庫管理辦法」申請設置許可，TFDA會定期與不定期執行保存庫查核，以確保臍帶血保存庫之場所、設施與設備及臍帶血之採集、處理與保存等相關作業，符合人體細胞組織優良操作規範。
- 2 胚胎幹細胞：胚胎幹細胞被視為再生醫學最有前景的工具之一，我國學界及產業界也投入了相當大的研發經費於此領域。但對於人類胚胎及胚胎幹細胞的研究，由於牽涉到胚胎之製造及使用，涉及道德與倫理的爭議，對於相關法令制度的擬定需審慎評估，故衛生福利部(前衛生署)於2001年1月及12月間，舉辦公聽會並邀集各界專家表達意見。接著於2002年2月7日召開「醫學倫理委員會」，針對倫理議題進行評估討論，並於2002年8月27日公告「胚胎幹細胞研究倫理規範」，明定研究使用之胚胎來源範圍，並禁止製造複製人及利用精卵受精製造研究用胚胎⁸，但為能兼顧科學研究之自由，行政院於2008年7月30日通過「人類胚胎及胚胎幹細胞研究條例」草案，在研究類型管理部分，劃分為嚴格禁止與有效管理；有效管理採分級管理制度，以有效落實管理目的⁹。



二、其他：

最小操作(minimal manipulation)：我國對於最小操作之細胞治療產品(minimally manipulated cell therapeutic products)的管理與美國、歐盟及其他先進國家管理不同，以美國為例，minimally manipulated cell therapeutic products 若其臨床使用不改變原有細胞特性及功能性(homologous use)、不與其他物質如小分子藥物、生物製劑或醫材等併用，且不會引起全身性反應(systemic effect)等，則此類產品主要著重於如何管控傳染性疾病(communicable disease)，檢體操作在符合 GTP 的條件下，臨床使用上無須提出臨床試驗及查驗登記申請。而台灣在符合最小操作之細胞治療產品的法規管理，類似印度及巴西等新興國家，需要臨床試驗來驗證療效與安全性，因此須提出臨床試驗申請，且得到核准後方能使用於人體。在細胞治療技術日趨成熟下，TFDA 以及 CDE 近期將討論並制訂相關規範，包括清楚定義何謂「最小操作(minimal manipulation)」，並針對符合最小操作之細胞治療產品討論是否經 TFDA 或 CDE 判定為最小操作，且不改變其原來細胞的特性、不合併藥物(化學藥、生物製劑或醫材)以及不會引起全身性反應(systemic effect)等等條件確認後，並評估其風險程度低的條件下，由各醫院之 IRB 核准即可執行臨床試驗。

結語

由於在 2012 及 2013 年參加 International Society for Cellular Therapy (ISCT) 的年會，因此特別感受到了細胞治療產業之快速進展，例如在產品製造的議題上，2012 年尚在討論在細胞產品製程中無法取得醫藥等級或符合 GMP 等級的試劑的議題上，而 2013 年這樣的議題已不復存在，因為市面上已經有符合 GMP 等級的試劑供應。現在產品製造議題的討論則著重在如何建立細胞庫系統(cell banking system)、細胞鑑定(cell characterization)、細胞產品 GMP facility 的管理以及製程的 validation/verification/qualification，在細胞種類的應用上也從體細胞(somatic cells)治療進展到幹細胞(stem cells)治療，甚至 iPS cells 在臨床上的應用。臨床應用更涵蓋了各種適應症，例如癌症免疫療法(cancer immunotherapy)、心血管疾病的細胞治療(cardio-vascular cell therapy)以及組織工程醫療產品(tissue engineering medical products)對各種組織器官的修復等。因此為健全新興生技藥品法規管理，並促進台灣相關產業之發展，需審視國際發展之趨勢，制定符合國情及國際潮流之新興生技醫藥產品法規，以建構完善產品品質及安全評估體系。對於目前「體細胞治療臨床試驗基準(草案)」及「體細胞治療及基因治療臨床試驗計畫申請與審查作業規範(草案)」，將參考產官學研意見以及國際最新法規進行法規修訂並公告，同時對於細胞治療產品查驗登記審查準則也將著手研擬相關法規，期能盡力改善國內之法規環境，以加速國內細胞治療產業之發展。



參考資料

1. Stem cell therapy market. Nature Reviews Drug Discovery 12, 185-186 (2013).
2. 細胞治療之市場、法規、產品現況研究，財團法人生物技術開發中心，民國 100 年。
3. Stem Cell Technologies: World Market Outlook 2012–2022. Visiongain (2012).
4. 2013 ISCT 19th Annual Meeting and Good Review Practice workshop.
5. 體細胞治療臨床試驗基準（草案），行政院衛生署，民國 100 年。
6. 體細胞與基因治療臨床試驗暨申請與審查作業規範（草案），行政院衛生署，民國 100 年。
7. 基因治療臨床試驗基準（草案），行政院衛生署，民國 100 年。
8. 胚胎幹細胞研究倫理規範，行政院衛生署，民國 91 年。
9. 人類胚胎及胚胎幹細胞研究條例(草案)，行政院，民國 97 年。