



## 人類細胞製劑的製造與管控考量-

### 以美國、歐盟與日本核准上市之產品為例

李倍慈<sup>1</sup>

#### 前言

人類細胞治療製劑 ( Human cell therapy products )，係指使用取自人類自體 ( autologous ) 或同種異體 ( allogeneic ) 的細胞，經加工及(或)體外培養程序後，施用於病人，以達到治療或預防疾病之目的<sup>[1]</sup>。對於過去化學及生物藥品無法滿足之病況，提供多元的治療方式。

由於細胞治療製劑不同於傳統化學及生物藥品，具複雜生物活性、每批產量少且效期短等特殊特性，各國針對細胞治療製劑之特性研擬相關基準，作為廠商研發與衛生主管機關審查依據，例如美國 2008 年發布之「Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)」<sup>[2]</sup>、同年歐盟發布之「Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products」<sup>[3]</sup>、同年日本發布之確保從人 ( 自體 ) 來源的細胞和組織加工的藥品或醫療器械的質量和安全性<sup>[4]</sup>，和確保從人 ( 同種異體 ) 來源的細胞和組織加工的藥品或醫療器械的質量和安全性<sup>[5]</sup>，以及 2016 年所發布之有關再生醫學產品 ( 人體細胞加工產品 ) 之品質、非臨床安全性測試和臨床測試實施質量的技術指南<sup>[6]</sup>等。

我國對於人類細胞治療製劑之管理目前乃以藥事法為依歸，衛生福利部已於 2019 年提出再生醫療製劑管理條例草案<sup>[7]</sup>，現仍在立法院研議中，若經立法通過，則上述製劑將屬於該條例管制範疇。關於基因修飾細胞定義及製造管控相關法規之探討，請參酌第 111 期醫藥品查驗中心當代醫藥法規月刊<sup>[8]</sup>。本文將藉由回顧已上市之未經基因修飾之細胞治療製劑，探討化學製造管制的審查考量。本文除納入歐盟及美國相關上市產品外，亦將包含與台灣醫療環境及種族特性較為相近之日本核可上市產品，進行整理與討論。

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



## 已獲核准的非基因修飾細胞產品

### 一、美國

獲美國 FDA 核准上市的非基因修飾細胞產品，至 2020 年 10 月止共計 12 項，其名稱、細胞種類、適應症，與許可上市時間整理如表一。其中大部分為臍帶血中分離之造血前驅細胞(hematopoietic progenitor cells, HPC)，此外，除採局部給予方式治療手術造成之牙齦損傷產品外，均使用經加工培養之自體細胞<sup>[9]</sup>。

表一、美國許可上市之非基因修飾細胞產品(至 2020 年 10 月止)

Trade Name	Company/Manufacturer	Cell type	Indication	FDA approval year
Hemacord	New York Blood Center, Inc	Hematopoietic progenitor cells, Cord Blood	Hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system	2011
None*	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank			2012
Ducord	Duke University School of Medicine			2012
Allocord	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center			2013
None*	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.			2013
None*	Bloodworks			2016
Clevecord	Cleveland Cord Blood Center			2016
None*	MD Anderson Cord Blood Bank			2018
Provenge	Dendreon Corp.	Autologous Prostate-specific antigen-containing antigen-presenting cell	Metastatic castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer.	2010



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

Laviv	Fibrocell Technologies	Autologous fibroblasts	Moderate to severe nasolabial fold wrinkles	2011
Gintuit	Organogenesis Incorporated	Allogeneic Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen	Topical application to a surgically created vascular wound bed of mucogingival conditions in adults	2012
MACI	Vericel Corp.	Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane	Repair of symptomatic, single or multiple full-thickness cartilage defects of the knee	2016

\*依照 FDA Approved Cellular and Gene Therapy Products<sup>[9]</sup>

以造血前驅細胞而言，美國目前核可之產品均取自新生兒臍帶，建議捐贈者及患者之 6 個 HLA-A、HLA-B 抗原及 HLA-DRB1 等位基因中的至少 4 個匹配，捐贈者另需確保無傳染性病原及鐮刀型貧血。製程使用 FDA 核可醫療器材以富集化 CD34<sup>+</sup>細胞之比例，由於不經體外細胞培養即輸注至病人使用，因此符合最小操作 (minimal manipulation) 程序。產品放行規格包含無菌性、無同型合子之血紅素異常症 (homozygous hemoglobinopathy)、有核細胞總數、有核細胞存活率及存活之 CD34<sup>+</sup>細胞數等<sup>[10]</sup>。

Provenge 主成分為可呈現前列腺癌抗原 (prostatic acid phosphatase, PAP) 之抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC)。患者血液經白血球分離術 (leukapheresis) 分離包含 APC 在內之白血球細胞，再於培養基中加入 prostatic acid PA2024 (將 PAP 與 GM-CSF 連結，GM-CSF 有助於使 APC 靶向 PAP)。被 PAP-GM-CSF 活化之 APC 輸注回患者體內，可幫助患者體內之 T 細胞辨認並破壞表現 PAP 之前列腺癌細胞，因此應屬癌症治療疫苗 (cancer treatment vaccine)。放行規格除無菌、無內毒素、細胞存活率及數量外，效價分析項目為 CD54<sup>+</sup>細胞數及表現量<sup>[11]</sup>。本品曾於 2013 年獲歐盟 EMA 許可上市<sup>[12]</sup>，後於 2015 年因藥證持有商破產而自請撤證<sup>[13]</sup>。

Laviv 為自體纖維母細胞產品，取用患者自體耳後含表皮及真皮層皮膚，經細胞培養後注射至患者皺紋區域。皮膚組織中雖亦有如角質細胞等其他種類細胞，然因纖維母



細胞生長特性，經培養後 98% 以上均為纖維母細胞，製程相對簡單。放行規格除無菌、無內毒素、細胞純度及鑑別之外，於樞紐臨床試驗批次(pivotal clinical trials)以細胞數及存活率為效價分析項目，並於商業批次增加膠原蛋白含量列為效價分析項目之一 [14]。

Gintuit 為取自新生兒包皮組織製成之異體細胞層片，結構似於皮膚，其為兩層結構：上層為角質細胞，而支持性下層則由纖維母細胞、牛來源之膠原蛋白與人類細胞外基質蛋白質所組成之複合性產品(combination product)。除了對於母體捐贈者進行感染源檢測外，本品製程包含種源細胞庫(master cell bank, MCB)及工作細胞庫(working cell bank, WCB)之建立，MCB 品質管控項目主要分為外來病原、致腫瘤性及可比性分析。致腫瘤性部分包含染色體核型分析 (karyotype analysis)、細胞僅能有限度的增生(finite life span)且無致小鼠腫瘤風險等。可比性部分除細胞純度外，並以細胞製成合適單元(FDA 未揭露相關資訊)，進行包含經皮吸收、細胞激素、細胞活性(採用 MTT assay)、同功酶(isoenzyme)分析、外觀等比較，並移植至裸鼠觀察相關反應。WCB 之品質管控分析，除無外來病原、同功酶、細胞存活率及擴增能力等，包含分別以膠原蛋白及內披蛋白 (involucrin) 含量作為纖維母細胞及角質細胞之細胞鑑別試驗。製成層片後之放行規格包含無菌、無內毒素、效價分析、層片外觀完整性、細胞覆蓋層片程度及厚度等項目。此外，本品製造商之另一產品 Apligraf 於 1998 年獲得美國 FDA 以第三級醫療器材許可上市，作為人造之皮膚替代物用於下肢靜脈性潰瘍(venous leg ulcer)，由於其與 Gintuit 製程及特性相同，因此 Apligraf 之製造管控及安全性資料等均可作為參考。於 CMC 部分，美國 FDA 主要著重評估該醫療器材資料中未包含之部分，如效價分析、是否符合現行 GMP、安全性與可比性分析等 [15]。

MACI 用於修復膝關節軟骨缺損，為由患者自體非承重區域分離之軟骨細胞(細胞製劑部分)，種植於豬來源膠原蛋白製成之薄膜(醫療器材部分)而組成之細胞層片複合性產品，經手術植入方式施予患部。本品之放行規格包含無菌、無內毒素、細胞鑑別、存活率及數量、外觀完整性、效價分析等 [16] (美國 FDA 未揭露效價分析檢測項目，依照歐盟 EMA assessment report，以聚蛋白多醣(aggrecan)表現量為效價分析項目 [17])。本品曾於 2013 年獲歐盟 EMA 核可上市 [17]，於 2014 年因商業考量關閉歐洲製造廠 [18]，後未展延藥證而自動失效 [17]。



## 二、歐盟

歐盟 EMA 至 2020 年 10 月止核准上市的非基因修飾細胞產品共有 3 項，其名稱、細胞種類、適應症、許可上市時間整理如表二。歐盟 EMA 認為若細胞產品為同源使用，且未經充分的加工培養以致於並未改變其生物特性、生理功能或結構特性，例如造血前驅細胞移植，則不屬於先進醫療產品(advanced therapy medicinal product, 以下簡稱 ATMP)，應由成員國自行管理<sup>[19]</sup>。此外，有三個許可產品已自行撤銷，除上述 Provenge 及 MACI 外，以自體軟骨細胞製成之細胞懸浮液治療膝軟骨損傷之 ChondroCelet，於 2009 年獲歐盟 EMA 上市許可<sup>[20]</sup>，為歐盟首例通過之細胞治療 ATMP，已於 2016 年因商業考量自請撤銷上市許可<sup>[21]</sup>。

表二、獲歐盟 EMA 許可上市之非基因修飾細胞產品(至 2020 年 10 月止)

Trade Name	Company	Cell type	Indication	EMA approval year
Holoclar	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	Replace damaged cells on surface (epithelium) of the cornea	2015
Spherox	CO.DON AG	Autologous matrix-associated chondrocytes	Repair defects to the cartilage in the knee	2017
Alofisel	Takeda Pharma A/S	Allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue	Complex anal fistulas in adults with Crohn' s disease	2018

Holoclar 為貼附於纖維蛋白(fibrin)薄膜之自體角膜上皮細胞層片，其中包含平均 3.5%角膜邊緣幹細胞(limbal stem cell)，以修復角膜損傷。本品取用病人自體完好側眼睛之角膜邊緣(limbus)組織切片，將分離後之細胞種植於經輻射照射致使生長停滯之小鼠 3T3-J2 細胞上，以特別的培養基培養後製成。因製程使用小鼠細胞株作為滋養層(feeder layer)，除輻射照射確效證明其已不具增生能力外，另於成品管制殘留之 3T3-J2 細胞數量，並於非臨床毒理部分進行 3T3-J2 滋養層及成品之體外(*in vitro*)染色體核型分析及軟瓊脂測定(soft agar assay)等檢測分析<sup>[22]</sup>。此外，因 P63 表現量與維持角膜邊



緣幹細胞生長及修復角膜能力有關<sup>[23]</sup>，本產品將 P63 顯著表現(P63<sup>++</sup>)之細胞含量作為效價分析項目並列於成品放行規格<sup>[22]</sup>。

Spherox 為由患者自體軟骨細胞，經培養於具塗層使細胞無法貼附之培養皿而聚集形成之軟骨細胞球體(spheroids)。經染色分析及顯微鏡觀察，球體外圍為長形(elongated)軟骨細胞，內層為細胞間質(extracellular matrix, ECM)圍繞之圓形(round)軟骨細胞，此 ECM 包含膠原蛋白、聚集蛋白聚醣、醣胺聚醣(glycosaminoglycan, GAGs)等成分，並具與透明軟骨相似特性。軟骨細胞球體之基因型/表現型與單層培養之軟骨細胞一致，包含具備表現軟骨細胞生長因子，如 TGFbeta、BMP2/4、IGF-1 及 PDGF 之特性。此細胞球體之結構及特性有助於患部之修復。細胞鑑別、球體所含活細胞數量、細胞存活率、無菌、內毒素、黴漿菌、不純物(例如滑膜細胞(synoviocytes)) 含量、效價分析(應包含 aggrecan 含量分析<sup>[24]</sup>)等均為放行檢驗項目<sup>[25]</sup>。

Alofisel 為目前歐盟 EMA 核准之 ATMP 中唯一使用同種異體細胞者。依照其臨床前研究結果，本品具患部免疫調節能力及抗發炎的效果。本品成體間質幹細胞(mesenchymal stem cell, 以下簡稱 MSC)由篩選無傳染疾病風險之捐贈者進行抽脂手術取得之皮下脂肪組織，經分離純化幹細胞培養擴增後建立 MCS (Master cell stock) 並凍存，主要管控項目包含細胞鑑別、無菌性、存活率及效價分析等。MCS 解凍、培養擴增並分裝充填後即為成品。對於 MSC 之特性分析，包括型態、表面抗原、生物及功能特性(分化能力、免疫調節性、與再生及修復相關之蛋白質等)。成品放行之檢測項目則與 MCS 大致相似。對於此類產品的致腫瘤性議題，廠商對擴增代數(number of population doubling)範圍有所界定並在製程中加以監測，另於非臨床毒理部分進行體內(*in vivo*)及 *in vitro* (包含染色體核型分析、端粒活性、C-myc 表現情況、細胞生長動力(Growth kinetics)、軟瓊脂測定)之完整致腫瘤性分析<sup>[26]</sup>。

### 三、日本

日本許可之再生醫療產品(regenerative medical products)中非基因修飾細胞治療產品如表三<sup>[27]</sup>。日本規定若細胞治療屬醫療行為或臨床研究目的，而非欲取得上市許可者，屬於再生醫療安全法(act on the safety of regenerative medicine)管轄範疇，而非藥品醫療機事器法 (act on pharmaceuticals and medical device, 以下簡稱藥機法)之再生醫療產品<sup>[28]</sup>。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表三、日本許可上市之非基因修飾細胞產品(至 2020 年 10 月止)

Trade Name	Company	Cell type	Indication	MHLW approval year
JACE	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	Autologous keratinocytes	i. Severe burns ii. Giant congenital melanocytic nevi iii. Dystrophic epidermolysis bullosa and junctional epidermolysis bullosa	i. 2007 ii. 2016 iii. 2018
JACC	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	Autologous chondrocytes	Traumatic cartilage defect or osteochondritis dissecans of the knee	2012
Temcell	JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.	Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells	Acute graft versus host disease following hematopoietic stem cell transplantation	2015
HeartSheet	Terumo Corporation	Autologous skeletal myoblast-derived cell sheet	Severe heart failure due to ischemic heart disease	2015
Stemirac	Nipro Corporation	Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells	Neurological symptoms and functional disorders associated with spinal cord dysfunction	2018
Nepic*	Japan Tissue Engineering Co., Ltd.	Autologous corneal limbus derived corneal epithelial cell sheet	Corneal epithelium reconstruction of patients with limbal stem cell deficiency	2020

\* PMDA 尚未提供英文 review reports<sup>[27]</sup>



JACE 為自體表皮細胞層片，其製作為取用患者自體皮膚之角質細胞，培養於經 X-ray 照射抑制生長的小鼠 3T3-J2 feeder layer 上。3T3-J2 細胞建立三階細胞庫系統，其中 MCB 及 WCB 之品質檢測包含鑑別、染色體完整性、*in vitro* 致腫瘤性 (軟瓊脂測定)、無菌、黴漿菌、無病毒汙染等。此外，隨患者自體細胞於層片上生長，3T3 細胞將逐漸脫落。製程中及成品管控方面，除無菌、黴漿菌、內毒素外，包含細胞層片完整性、細胞比例(自體角質細胞占比及殘留 3T3 細胞比例)、細胞密度、細胞存活率、牛血清殘留含量等<sup>[29]</sup>。對於成品染色體穩定性分析之必要性方面，申請者提供結果中有一個樣品之第 8 染色體短臂呈現異位現象(translocation)，可能嚴重影響產品品質並增加風險，然經分析該捐贈者皮膚及周邊血細胞染色體，認為該捐贈者基因具鑲嵌現象 (mosaicism)，應非為製程造成變異。此外，廠商提供之其餘 3 個成品進行體外及體內致腫瘤性分析結果均為陰性，故日本 PMDA 同意不需將染色體檢測列為放行規格，且應可排除本品致腫瘤風險。本品於 2007 年取得核可用於嚴重燙傷修復<sup>[29]</sup>，後續擴充適應症，包含巨大型先天黑色素痣 (giant congenital melanocytic nevi)術後修補，及促進表皮溶解水疱症 (epidermolysis bullosa) 之上皮形成(epithelialization)<sup>[30]</sup>。

JACC 為由患者自體軟骨細胞及去端膠原蛋白(atelocollagen)膠體混合培養製成之複合性產品。移除 C 及 N 端之去端膠原蛋白之免疫原性較低且特性與膠原蛋白相似<sup>[31]</sup>，提供 3D 立體結構供軟骨細胞生長。成品管控方面除無菌、黴漿菌、內毒素外，包含完整性、細胞比例、細胞密度、細胞存活率、BSA 殘留含量等<sup>[32]</sup>。

Temcell 為目前日本許可上市之再生醫療產品中，唯一採用異體來源者，引進授權自全球首個幹細胞治療產品 Prochymal，其由 Osiris therapeutics inc.所開發，並於 2012 年於加拿大及紐西蘭取得上市許可，然而因商業因素並未曾正式商業化銷售。本品取用成人捐贈者之骨髓，經放大培養後建立細胞庫(donor cell bank，以下簡稱 DCB)並凍存。捐贈者需經血液篩檢及醫療史、旅遊史等評估以降低病毒感染風險。DCB 之特性分析及放行規格包含細胞鑑別、細胞分化能力、刺激後細胞素表現能力、染色體核型分析、致腫瘤性、病毒分析及凍存安定性等。待需要時將 DCB 解凍重新懸浮分裝之細胞成品，經分析無菌性、黴漿菌、內毒素、細胞鑑別及純度等後放行。日本 PMDA 認為異體骨髓 MSC 之風險，可透過妥善管控制程、DCB 及成品而減低至可接受範圍<sup>[33]</sup>。

Heartsheet 屬複合性產品，其主要作用模式為取自患者股四頭肌(quadriceps)製成





之骨骼肌細胞層片，因安定性僅有 10 個小時，採取以細胞凍管運送，於醫療機構方製成細胞層片方式。故本品次要成分包含細胞運送使用之容器，以及製造時使用之培養基、用於分離及運送自體血清之器材及對溫度有反應性之培養盤。細胞凍管之放行規格包含無菌性、黴漿菌、內毒素、細胞鑑別及純度等。細胞層片之特性分析包含其分泌之生長因子檢測。此外，亦評估層片中細胞純度、染色體核型分析、致腫瘤性等。日本 PMDA 另要求業者須執行醫療機構之操作訓練與管控<sup>[34]</sup>。

Stemirac 為患者自體骨髓液中分離純化並凍存之 MSC。MSC 特性分析包含細胞表面抗原分析、細胞分化能力、免疫調節能力、營養因子 (neurotrophic factor) 分泌能力及細胞移動能力。細胞凍管之放行規格包含無菌性、黴漿菌、內毒素、細胞鑑別及純度等<sup>[35]</sup>。本產品於 2016 年獲先驅審查指定制度 (Sakigake designation) 認定<sup>[36]</sup>，該制度包含享有優先諮詢、優先審查、與日本 PMDA 之審查夥伴制度等指定優惠方案<sup>[37]</sup>。

## 製造與管控考量

整體而言，人類細胞製劑之製造與管控考量建議如下。

### 一、原物料管控

#### (一) 細胞

應詳細敘述細胞來源，包含採集、運送及製程。由捐贈者取得之來源細胞，依照所需體外培養狀況，可分成不經培養、經數代細胞培養及建立細胞庫系統三種。其中不經培養即輸注至病人體內，如臍帶造血幹細胞，歐盟 EMA 認為並不屬於先進醫療產品範圍，於我國衛生主管機關認為相關操作技術已成熟且各學會已訂定完整訓練課程，因此核可用於常規醫療執行，可用於包含造血系統、骨髓衰竭及先天疾病方面共 29 項疾病治療，並解除登記列管措施<sup>[38]</sup>。

細胞捐贈者需依規定進行合適性判定，其中包含特定病原篩選及檢驗。即使使用自體細胞，為減少細胞製劑相關接觸者之感染風險，亦應進行病原之篩選或測試。可參考衛福部之人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準<sup>[39]</sup>及人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準附表十二<sup>[1]</sup>。此外，應建立提供者 (donor) 與接受者間的完整追蹤系統。



## (二) 細胞庫系統

若製程需細胞庫之建立，建議可參考 ICH Q5D<sup>[40]</sup> 進行特性及品質分析，細胞庫特性方面，建議應包含細胞鑑別及純度、生長狀況、基因型、表現型、染色體穩定性及致腫瘤性、功能性等相關檢測。此外，建議參考 ICH Q5A<sup>[41]</sup> 進行病毒安全性評估。

## (三) 其他原料

細胞採集、培養過程中會涉及許多其他原料的使用，可能包含培養基、血清、抗生素、抗體、酵素、細胞激素甚至其他細胞等，為維持產品之品質、安全並有效特性，需注意原料之鑑別、純度、無菌及外來病原、生物活性等，並以表格整理呈現。建議評估人或動物來源之原料的必要性，盡可能改以合成之替代物為宜。其中，若需使用人類血清，應以取自同一捐贈者為優先；若需使用人類血漿衍生製劑，應盡量使用已核准藥物，如屬非核准藥物，建議提供該血品的來源/地區並說明血漿收集及檢測是否符合相關法規，說明該藥物製程對於傳染病原體之去活化或清除能力，並應建立追溯 (traceability) 系統。

動物來源之試劑，除須評估無菌性及病毒檢測外，並建議考量是否可能有非預期之免疫反應。如需使用牛血清，應確認無傳染性海綿狀腦病 (Transmissible spongiform encephalopathies; TSEs)/牛海綿樣腦病 (Bovine spongiform encephalopathy) 風險，並應考量使用輻射照射以使低於偵測極限之可能病原不活化之血清 (irradiated sera)。

若使用其他細胞作為滋養細胞層，除上述外，建議需對該細胞進行包含染色體完整性、致腫瘤性等分析，並需確認該細胞於成品中含量及評估可能影響，建議可參考歐盟 EMA 之異種 (xenogeneic) 細胞治療產品指引<sup>[42]</sup>。此外，需評估成品中各原料的殘留量，包含是否有潛在毒性的相關檢測，並建議盡量減少抗生素的使用，以降低過敏發生的風險。

賦形劑方面，應列出其於最終產品內的成分、濃度、功能、規格 (需提供檢驗成績書)。如無人類使用經驗，則應提供完整之 CMC 及非臨床試驗等科學性文件以支持其品質及安全性。如使用途徑或用量與過去經驗不同，亦應提供資料說明其安全性。



## 二、特性分析與規格

通常包含細胞鑑別、純度、存活率、不純物(含製程/產品相關不純物及外來病原)及能反映適應症療效之合適效價分析等。如屬複合性產品，醫療器材或藥品本身及與細胞製劑合併後的特性亦須評估。如果製劑之結構為重要特質，亦須進行有效成分或成品之結構鑑別、結構完整性等分析，如上述 Spherox 軟骨細胞球體對於成品中細胞組成及特性之分析。

合適的效價分析可以反映製劑與療效間的關係，歐盟 EMA 建議應即早並最好於製劑首次進行臨床試驗時即已建立效價分析項目，於進行樞紐性試驗前，應具備經確效的效價分析方法，且此分析建議包含於成品放行及安定性檢測項目中<sup>[3]</sup>。我國及美國 FDA 則建議於第二期人體試驗結束時應具備合適的效價分析，且此分析方法應於申請產品上市完成確效以證明該方法的適用性<sup>[1, 2]</sup>。此外，考量成品之細胞數可能有限，可提出合理說明，將部分分析項目如不純物的清除等，僅列於製程確效或製程中管控。

## 三、比較性試驗

產品開發過程若有製程或重要原物料變更，應仔細記錄並評估可能對成品造成的影響，並提供與臨床批次間的比較性分析結果，其中應包含與療效相關的效價分析。由於晚期研發之製程變更將涉及大規模比較性試驗，建議應避免於樞紐性試驗中變更製程。此外，若品質特性分析結果或非臨床層面之可比性無法建立，則可能須進行額外的臨床試驗。相關建議可以參考 ICH Q5E<sup>[43]</sup>。

## 四、安定性分析

由於細胞製劑的特異性，建議安定性試驗應依各自產品特性規劃檢測項目，除須提供成品於儲存條件之安定性試驗結果外，亦應提供於實際包裝材料並模擬運送過程之運送安定性分析結果。

## 討論

美國為促進再生醫療產品之開發上市，公告再生醫學先進療法(Regenerative Medicine Advanced Therapy，以下簡稱 RMAT)，說明(1)產品若屬細胞治療、治療性組織工程產品(Therapeutic Tissue Engineering Products)、人體細胞與組織產品



(Human Cell and Tissue Products)、及任何使用此類療法或產品之複合式產品(不包括 Public Health Service Act 第 361 章節所提及之產品, 即不包含符合最小操作、同源使用、不與其他細胞或組織合併使用、且不會引起全身性影響或非藉由活細胞之代謝活性而產生作用); (2) 意圖供作治療、修正、逆轉或治癒嚴重疾病使用; (3) 且初步臨床證據顯示, 該項再生醫學療法具有可治療未解決之醫療需求疾病之潛力, 則可獲得認定。美國 FDA 將提供早期針對任何潛在之替代性或中間性臨床指標進行討論及優先及加速審核許可等<sup>[44]</sup>。然 RMAT 指引文件於 2016 年 12 月公布, 迄今尚無任何 RMAT 認定產品<sup>[45]</sup>。

日本為期望超越世界各國, 使革新性醫藥品、醫療機器、再生醫療等產品在其國內加快上市使用, 除原審查核可方式外, 推行類似的先驅審查指定制度, 認定條件包含治療藥之創新性(原則上須不同於已核可藥物之作用機制)、須用於對生命造成重大影響的嚴重疾病、可能具極高的有效性、有意成為世界創始者, 並欲在日本進行早期開發及上市<sup>[37]</sup>。上述 Stemirac 即為經此方式核可之產品。整體而言, 日本管理再生醫學的法規主要有 2 項, 分別是再生醫療安全法和藥機法, 其中再生醫療安全法的管理範疇主要是針對醫療照護或臨床研究之醫療技術, 其細胞之安全性及療效尚未確認, 並依照是否進行基因修飾、同種或異種、異體或自體、是否屬幹細胞、細胞培養程度、同源使用與否等評估風險高低, 分成一至三級, 例如以誘導性多能幹細胞 (induced pluripotent stem cell) 治療黃斑部病變屬高風險之第一級; 以自體淋巴細胞治療血液癌症則屬低風險之三級<sup>[46]</sup>。

若屬欲商品化取得核可上市之產品, 則為藥機法管理範疇。藥機法對於再生醫學產品的定義包含基因治療, 以及經加工處理(需要超過最小操作)的活體人類或動物細胞, 用於重建、修復或形成人體的功能或結構, 或治療或預防人類疾病<sup>[47]</sup>。

我國為使有需要的國人能盡早進行細胞技術治療, 公布「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), 以管理已實施於人體累積達一定個案數、風險性低、成效可預期之細胞治療技術。細胞品質方面, 其加工培養須於符合人體細胞組織優良操作 (GTP) 相關規範之細胞製備場所, 並應進行細胞鑑別、純度、存活率、無菌、無內毒素及外來病原等檢測。依照此途徑許可之細胞治療技術, 後續若擬申請臨床試驗或查驗登記審查時, 治療人體之資訊可依其銜接程度, 評估是否能夠適度引用以



作為核可所需的技術性資料。

若屬細胞製劑，則建議參考人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準、人類細胞治療產品查驗登記審查基準等，並依開發階段符合人體細胞組織優良操作規範與藥物優良製造準則 PIC/S GMP。此外，另應符合醫療法、藥事法、人體試驗管理辦法等相關規定。

## 結語

細胞製劑因無法滅菌或無菌過濾並具產品特異性，故更著重原物料及製程之管控，以確保製劑之安全及有效性，法規與製造已有一定的標準可供細胞治療產品依循。因科技持續發展，許多方法被開發並驗證，如果有任何符合法規之替代方法或科學證據，可以檢具資料向主管單位提出個案討論評估。我國目前相當重視細胞製劑的發展，查驗中心亦有多種諮詢輔導機制，若有相關議題，建議可利用此機制及早提出與法規單位討論。

## 參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署，人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準，2020 年。
2. US FDA, Guidance for FDA reviewers and sponsors: Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs), 2008.
3. EMA, Guideline on human cell-based medicinal products, 2008.
4. 厚生勞動省，<https://www.pmda.go.jp/files/000205397.pdf> (Accessed: 10/30/2020)
5. 厚生勞動省，<https://www.pmda.go.jp/files/000205399.pdf> (Accessed: 10/30/2020)
6. PMDA, [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tc2056&dataType=1&pageno=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2056&dataType=1&pageno=1) (Accessed: 10/30/2020)
7. 衛生福利部食品藥物管理署，再生醫療製劑管理條例草案，2018 年。



8. 黃豐淳·基因修飾細胞產品的開發與製造管控相關法規·當代醫藥法規月刊·111期·2020年。
9. [U.S. FDA, Approved Cellular and Gene Therapy Products.](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products)  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products> (Accessed: 10/30/2020)
10. US FDA, Reviews and Related Documents-HPC Cord Blood, BLA/STN : 125413, 125594, 125407, 125397, 125391, 125657, 125585, 125432/0.
11. US FDA, Reviews and Related Documents-PROVENGE, BLA/STN : 125197.
12. EMA, Assessment report-Provenge, EMA/440011/2013.
13. Szymon Jarosławski and Mondher Toumi, Sipuleucel-T (Provenge®)—Autopsy of an Innovative Paradigm Change in Cancer Treatment: Why a Single-Product Biotech Company Failed to Capitalize on its Breakthrough Invention, *BioDrugs*, 2015; 29: 301-307.
14. US FDA, Reviews and Related Documents-LAVIV, BLA/STN : 125348/0.
15. US FDA, Reviews and Related Documents-GINTUIT, BLA/STN : 125400/0.
16. US FDA, Reviews and Related Documents-MACI, BLA/STN : 125603.
17. EMA, Maci.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provence>  
(Accessed: 10/30/2020)
18. EMA, Closure of EU manufacturing site for MACI, EMA/733307/2014.
19. EMA, Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products, 2016
20. EMA, ChondroCelect.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelelect>  
(Accessed: 10/30/2020)
21. EMA, ChondroCelect Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union, 2016.
22. EMA, Assessment report-Holoclar, EMA/25273/2015.
23. Enzo Di Iorio, Vanessa Barbaro, Alessandro Ruzza, et al., Isoforms of  $\Delta$ Np63



- and the migration of ocular limbal cells in human corneal regeneration, PNAS, 2005; 102 (27): 9523-9528.
24. Christoph Bartz, Miriam Meixner, Petra Giesemann, et al., An ex vivo human cartilage repair model to evaluate the potency of a cartilage cell transplant, J Transl Med., 2016; 14: 317.
  25. EMA, Assessment report-Spherox, EMA/349863/2017.
  26. EMA, Assessment report-Spherox, EMA/CHMP/64055/2018.
  27. PMDA, Review Reports: Regenerative Medical Products.  
<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0004.html> (Accessed: 10/30/2020); PMDA, New Regenerative Medical Products.  
<https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html> (Accessed: 10/30/2020)
  28. Ken Sakushima (Advanced Review with Electronic Data Promotion Group, PMDA), Regulatory Trends Regenerative Medicine in Japan, 2017
  29. PMDA, Review Report-JACE, 2007.
  30. PMDA, Review Report-JACE, 2016 and 2018.
  31. G. Shim, M-G. Kim, J.Y. Park, et al., Biomaterials for Cancer Therapeutics: Small interfering RNAs (siRNAs) as cancer therapeutics, Woodhead Publishing Limited, 2013: 254-255.
  32. PMDA, Review Report-JACC, 2012.
  33. PMDA, Review Report-Temcell, 2015.
  34. PMDA, Review Report-HeartSheet, 2015.
  35. PMDA, Review Report-Stemirac, 2018.
  36. PMDA, <https://www.pmda.go.jp/files/000235380.pdf> (Accessed: 10/30/2020)
  37. 厚生勞動省,  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/t\\_p150514-01\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/t_p150514-01_00001.html) (Accessed: 10/30/2020)
  38. 行政院衛生署·修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」·衛



署醫字第 0940200853 號 · 2005 年。

39. 衛生福利部食品藥物管理署 · 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準 · 2015 年。
40. ICH Q5D, Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products.
41. ICH Q5A (R1) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.
42. EMA, Points to consider on xenogeneic cell therapy medicinal products, 2003.
43. ICH Q5E, Comparability of Biotechnological/Biological Products.
44. FDA, Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation.  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation> (Accessed: 10/30/2020)
45. FDA, CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Approvals.  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-approvals> (Accessed: 10/30/2020)
46. Yoshiaki Maruyama (Director, Office of Cellular and Tissue-based Products, PMDA), Accelerated CMC Development of Regenerative Medical Products, 2017.
47. Daisaku Sato (Director, Office of Cellular and Tissue-based Products, PMDA), Exposition of new regulation in the revision of pharmaceutical affairs law, 2014.