

細胞製劑產品發展趨勢與 審查法規考量經驗分享

2022.06.16  14:00~17:00

主辦單位



指導單位



細胞製劑產品發展趨勢與審查法規考量經驗分享

細胞製劑產品發展趨勢與審查法規考量經驗分享

會議邀請函

全球再生醫學蓬勃發展，2020年-2030年全球再生醫療市場之年均複合成長率將達到13.99%，市場規模為870.3億美元。觀察我國細胞治療產業，亦已漸具規模，國內約有134件細胞治療技術進入人體臨床研究。鑑於細胞治療產品之成分異質性、製程特殊性及治療複雜性，其風險管控有別於傳統藥品，因此，為加速我國臨床中的細胞產品商品化，財團法人醫藥品查驗中心擬邀請臺北榮民總醫院醫學研究部邱士華部主任分享細胞治療最新發展趨勢、育世博生物科技蕭世嘉執行長分享國外異體細胞治療產品送審經驗，並由查驗中心李倍慈審查員針對上市前最為關鍵之製造和管控部分進行細胞製劑產品審查經驗分享，期望能對於國內核酸藥物研究發展有所助益。竭誠歡迎各界先進撥冗參加交流！

- 活動日期與時間：2022年6月16日(星期四) 14:00~17:00
- 活動地點：網路直播
- 指導單位：衛生福利部
- 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心
- 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	醫藥品查驗中心
14:10-14:50	國際幹細胞發展與iPSC細胞治療最新發展	臺北榮民總醫院醫學研究部 邱士華部主任
14:50-15:30	國外異體細胞治療產品申請案經驗分享	育世博生物科技股份有限公司 蕭世嘉執行長
15:30-16:00	中場休息	
16:00-16:40	細胞製劑產品上市前之CMC法規科學審查重點	醫藥品查驗中心 李倍慈審查員
16:40-17:00	綜合討論	

■ 分享會影片連結：

細胞製劑產品上市前之 CMC 法規科學審查重點-李倍慈審查員

https://youtu.be/aw2S4_C5A1I

<註：「國際幹細胞發展與 iPSC 細胞治療最新發展」及「國外異體細胞治療產品申請案經驗分享」之分享會資料皆涉及機密性，無法公開相關資訊，造成困擾敬請見諒。>

細胞製劑產品發展趨勢與審查法規考量經驗分享

細胞製劑產品上市前之CMC法規科學審查重點

DISCLAIMER

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.

大綱

- 人類細胞治療製劑介紹
- 化學製造管制之審查重點
 - 人類細胞製劑及經基因修飾細胞製劑

我國細胞治療管理架構-產品與醫療技術併行



再生醫療製劑管理條例草案 (111-01-13)

再生醫療製劑，指以治療或預防人類疾病為目的所製造，且符合下列各款之一之製劑：

- 一、對細胞加工製成者。
- 二、使人體內含有重組基因者。
- 三、對細胞加工而使之具有組織結構或機能，用以移植、修復或重建人類之組織或器官者。
- 四、前三款與醫療器材屬性之結構材料嵌合者。

我國人類細胞治療製劑相關審查基準

- 人類細胞治療製劑**臨床試驗申請**作業及審查基準：
 - 取自人類**自體**(autologous)或同種**異體**(allogenic)的細胞，施用於病人，以達到疾病治療或預防的目的
 - 若**細胞之基因**經過**基因修飾**，其製造與管控應遵循**基因治療**相關管理規範
- 人類細胞治療產品**查驗登記**審查基準：
 - 人類自體(autologous)或同種異體(allogenic)的細胞，施用於病人以達到疾病治療或預防的目的
 - 細胞種類可為具有自我更新能力之幹細胞、委任的前驅細胞(committed progenitor cells)或是具有特定功能的分化細胞與組織細胞；細胞可經過基因修飾
 - > 經過**基因改造**的細胞治療產品，其管控應遵循**基因治療**相關規定
 - 可與生物分子、生物材料、化學合成之物質或與屬於醫療器材管理的結構材料併用。

Approved regenerative medicine products

US FDA (23)

- ◆ **Cell therapy**
 - Provenge (2010)
 - Laviv (2011)
 - Hemacord (2011)
 - Ducord (2012)
 - HPC, Cord Blood (2012)
 - Allocord (2013)
 - HPC, Cord Blood (2013)
 - HPC, Cord Blood (2016)
 - Clevecord (2016)
 - HPC, Cord Blood (2018)
- ◆ **Tissue engineering**
 - Gintuit (2012)
 - MACI (2016)
 - Stratagraft (2021)
 - Rethymic (2021)
- ◆ **Gene therapy**
 - Imlygic (2015)
 - Kymriah (2017)
 - Yescarta (2017)
 - Luxturna (2017)
 - Zolgensma (2019)
 - Tecartus (2020)
 - Abecma (2021)
 - Breyanzi (2021)
 - Carvykti (2022)

EMA (19)

- ◆ **Cells therapy**
 - Chondrocelect (2009)
 - Provenge (2013)
 - Alofisel (2018)
- ◆ **Tissue engineering**
 - MACI (2013)
 - Holoclar (2015)
 - Spherox (2017)
- ◆ **Gene therapy**
 - Glybera (2013)
 - Imlygic (2015)
 - Strimvelis (2016)
 - ~~Zalmoxis (2016)~~
 - Luxturna (2018)
 - Kymriah (2018)
 - Yescarta (2018)
 - Zynteglo (2019)
 - Zolgensma (2020)
 - Libmeldy (2020)
 - Tecartus (2020)
 - ~~Skysona (2021)~~
 - Abecma (2021)

MHLW (14)

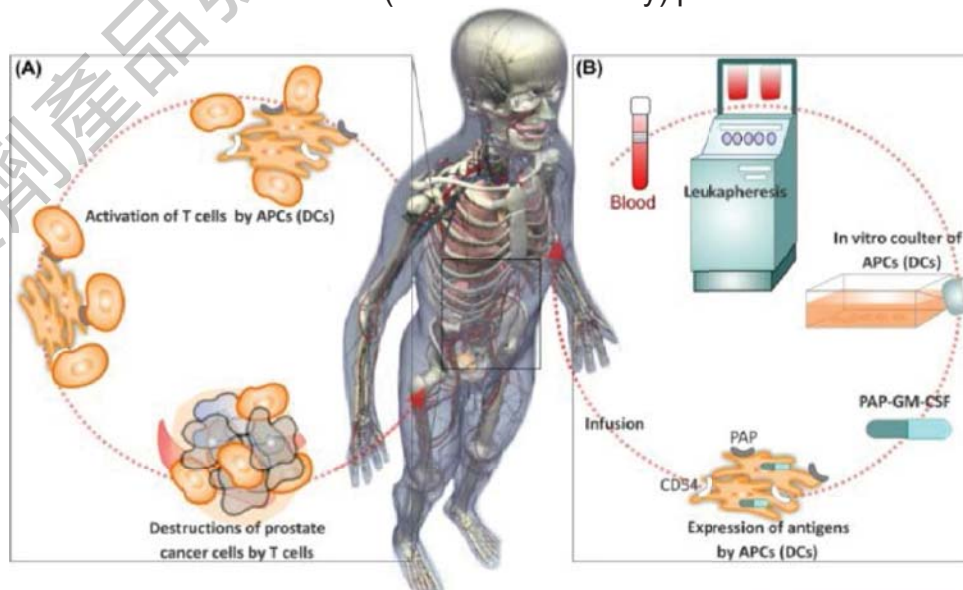
- ◆ **Cell therapy**
 - Temcell (2015)
 - Stemirac (2018)
 - Alofisel (2021)
- ◆ **Tissue engineering**
 - JACE (2007)
 - JACC (2012)
 - HeartSheet (2015)
 - Nepic (2020)
 - Ocural (2021)
- ◆ **Gene therapy**
 - Kymriah (2019)
 - Collategene (2019)
 - Zolgensma (2020)
 - Yescarta (2021)
 - Breyanzi (2021)
 - Delytact (2021)

TFDA (2)

- ◆ **Gene therapy**
 - Zolgensma (2020)
 - Kymriah (2021)

Provenge (sipuleucel-T)

autologous cellular immunotherapy indicated for the treatment of asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer



Provenge

Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union

On 6 May 2015, the European Commission withdrew the marketing authorisation for Provenge (autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (sipuleucel-T)) in the European Union (EU). The withdrawal was at the request of the marketing authorisation holder, Dendreon UK Ltd, which notified the European Commission of its decision to permanently discontinue the marketing of the product for commercial reasons.

Provenge was granted marketing authorisation in the EU on 6 September 2013 for treating men with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic (non-visceral) castrate-resistant prostate cancer in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. The marketing authorisation was initially valid for a 5-year period.

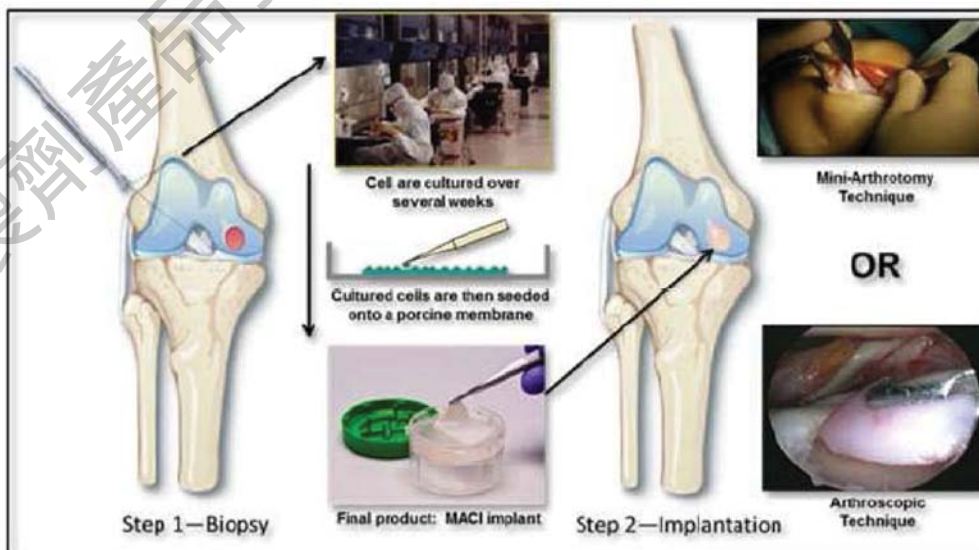
The European Public Assessment Report (EPAR) for Provenge will be updated accordingly to reflect the fact that the marketing authorisation is no longer valid.

- Dendreon, the owner of sipuleucel-T, filed for bankruptcy.
- Commercial failure of Provenge ascribed to pricing (\$93,000), reimbursement issues and competition from two oral metastatic prostate cancer drugs with similar survival benefits reached the US market 1 and 2 years after Provenge.

EMA/303072/2015
Szymon Jaroslowski and Mondher Toumi, BioDrugs, 29(5), p. 301-307 (2015)

MACI

autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane (combination product)
A treatment to correct cartilage defects in the knee



MACI

Expiry of the marketing authorisation in the European Union

Closure of EU manufacturing site for MACI

Arrangements in place for existing patients to complete their treatment

On 5 September 2014, the marketing authorisation holder for the advanced therapy medicine MACI (matrix applied characterised autologous cultured chondrocytes) closed the EU manufacturing site for the medicine, which is located in Denmark. Consequently, the licence of the manufacturing site was withdrawn. MACI is unavailable for new patients in the EU until a new manufacturing site has been registered in the EU. The closure was due to commercial reasons and the safety and effectiveness of MACI has not changed.

The European Medicines Agency has been working with the marketing authorisation holder since June 2014 to ensure that patients who had already started the treatment procedure were able to complete their treatment. A letter was sent to healthcare professionals informing them of the site closure and requesting that they notify the marketing authorisation holder of those patients who wish to complete their treatment. In addition, surgeons were asked not to start new patients on MACI.

Following the closure of the site, the marketing authorisation holder has been requested to store any remaining biopsies that have not yet been used to allow for potential later treatment with MACI, unless patients and their treating surgeons have explicitly indicated that they do not wish to complete

Center for Drug Evaluation, Taiwan
treatment with MACI.

EMA/733307/2014

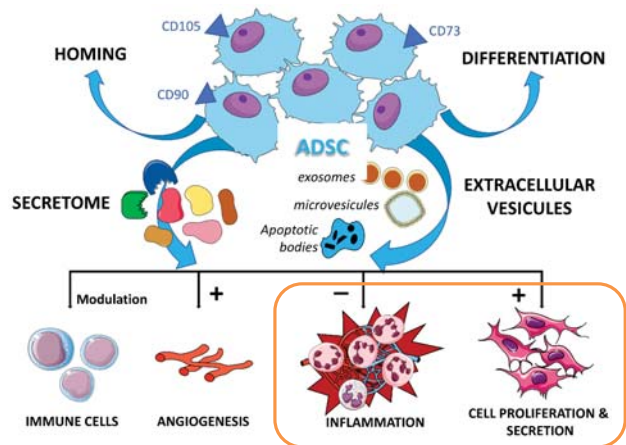
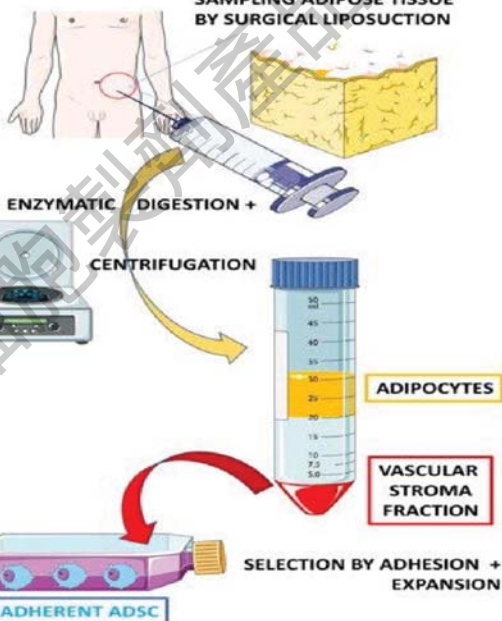
11

Alofisel

allogeneic somatic stem cell-processed product prepared by isolating and culturing mesenchymal stem cells derived from adult human subcutaneous adipose tissue

Treatment of complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease

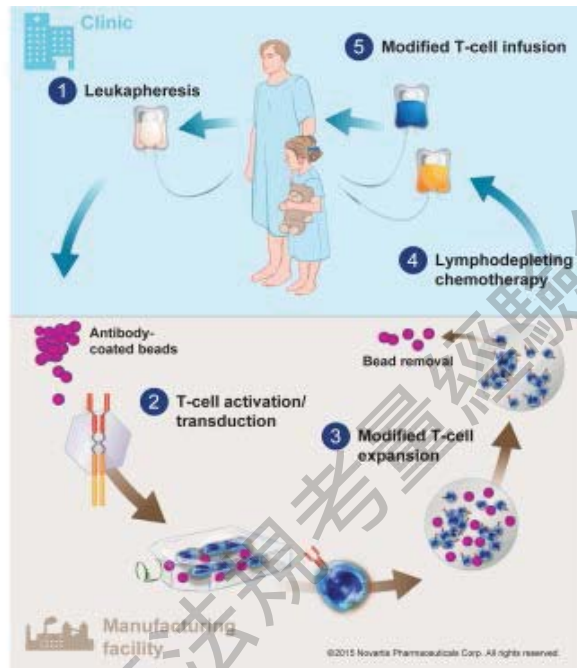
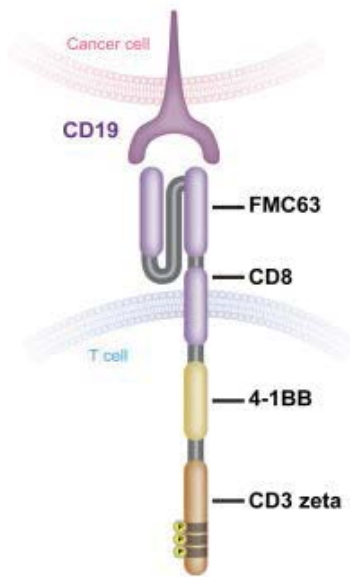
SAMPLING ADIPOSE TISSUE BY SURGICAL LIPOSUCTION



<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>
Etienne Buscail et al., Int. J. Mol. Sci., 22(18),9967.(2021)

12

經基因修飾細胞製劑： Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy



Seshu Tyagarajan et al., Mol. Ther. Methods Clin. Dev., 16, p.136–144 (2019)

13

Emily Whitehead

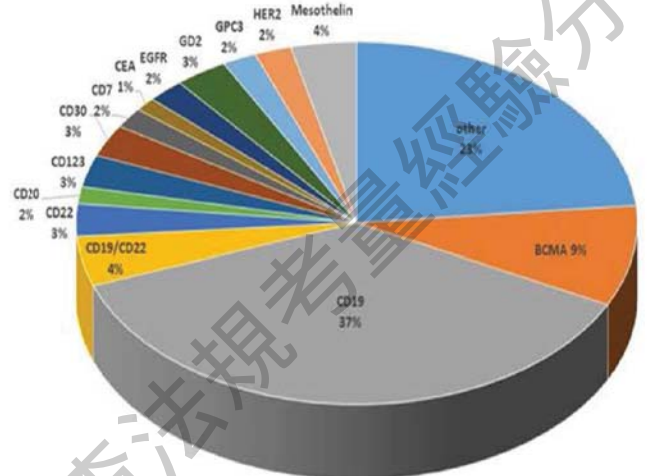
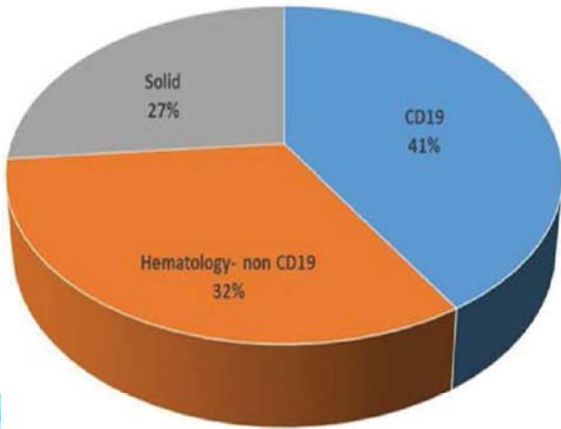


14

U.S. CAR-T Cell Therapy Market Size, By Indication, 2017 - 2029
(USD Million)



<https://www.polarismarketresearch.com/industry-analysis/car-t-cell-therapy-market>



Anat Globerson Levin et al., Eur. J. Immunol., 51(9), p. 2151-2163 (2021)

人類細胞製劑及經基因修飾細胞製劑 化學製造管制之審查重點

一、製造原料

細胞

- 細胞資訊：

細胞來源、收集方式、自體細胞或同種異體細胞、**細胞提供者篩檢**

- 依「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」，需使用法規單位核准之試劑篩選：

- HIV type 1&2、HBV、HCV、梅毒螺旋體，其中HIV、HBV及HCV應搭配NAT檢驗
- 若為富含白血球活細胞之細胞或組織，另需HTLV type 1&2與CMV

若為自體細胞：

- 篩檢項目不足之警語：「未完全篩檢病原，請注意生物危害」
- 陽性結果：「本品有特定病原汙染，請注意生物危害」
- 為了保護接觸者的安全和製造環境的風險管理，應有預防交叉汙染之措施

- 同種異體細胞應考量人類白血球抗原 (HLA) 之課題

一、製造原料 (cont'd)

細胞庫系統-細胞產品具有相同的細胞來源，減少細胞產品批次間的差異性

- 應提供建立細胞庫系統之細胞來源及歷史、培養過程、特性鑑定與外來汙染物之測試結果。

- 種源細胞庫(Master Cell Bank)/ 工作細胞庫 (Working Cell Bank)

- 種源細胞庫：

- › 細胞鑑別：表現型、基因型及其他標記
- › 細胞組成：預期的細胞與非預期的細胞之比率
- › 細胞活性及分化性
- › 染色體安定性：最終代數的細胞執行核型分析
- › 微生物分析：無菌性、黴漿菌、體外和體內病毒測試
- › 種系特异性病毒：應檢驗人來源病毒 (HAV、HBV、HCV、HIV1/2、HTLV1/2、CMV、HHV6/7/8、Adenovirus、Parvovirus B19和EBV)和動物來源病毒(若有使用)等。

- 工作細胞庫：

- › 適量的鑑別測試、無菌性、黴漿菌、外來病毒物質

- 請同時參考ICH Q5D/ Q5A

一、製造原料 (cont'd)

起始物 (Starting materials)

- 體外(*ex vivo*)基因轉移/編輯
 - 人類細胞 (target cell)
 - 載體/質體 (viral / non-viral vector)
 - 生產載體之相關成分等
- 每種起始物應提供技術性資料之數據，應與細胞治療製劑之原料相同
- 須參照我國基因治療相關規範「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」及「人類基因治療製劑查驗登記審查基準(草案)」中的相關考量
並建議參考「再生醫療製劑中含經基因修飾細胞之化學製造管制研發策略指導原則」、「病毒載體之基因治療產品於化學製造管制研發策略指導原則」

一、製造原料 (cont'd)

試劑 (reagents)：使用於製程，但非細胞治療製劑中之成分

- 表列製程中使用之所有試劑資料(品項、濃度、功能、供應商、品質、來源等)
- 人類及動物性來源材料，須提供生物安全評估說明：
 - 人類血液來源病毒評估
 - 動物：牛/豬/鼠來源病毒等
- * BSE/TSE風險(如牛、羊等反芻動物)：來源國管控
 - 行政院農委會公告/世界動物衛生組織(OIE)
- 提供試劑品質證明文件：檢驗成績書(CoA)、仿單、產地證明書(CoO)等
- 盡可能採用藥典等級或臨床用等級之試劑
- 應評估是否已有適合之檢測項目，適當病毒去除/不活化步驟，必要時須額外實施檢測，以確保使用試劑每批之品質

一、製造原料 (cont'd)

試劑

- 偵測最終產品中各種試劑殘餘量
 - 評估使用試劑是否具已知或可能具有毒性或致敏性，評估提供最終殘留量之確效研究數據
 - › 避免在製造過程中使用盤尼西林 (penicillin) 或其他β-內醯胺類(β-lactam) 抗生素

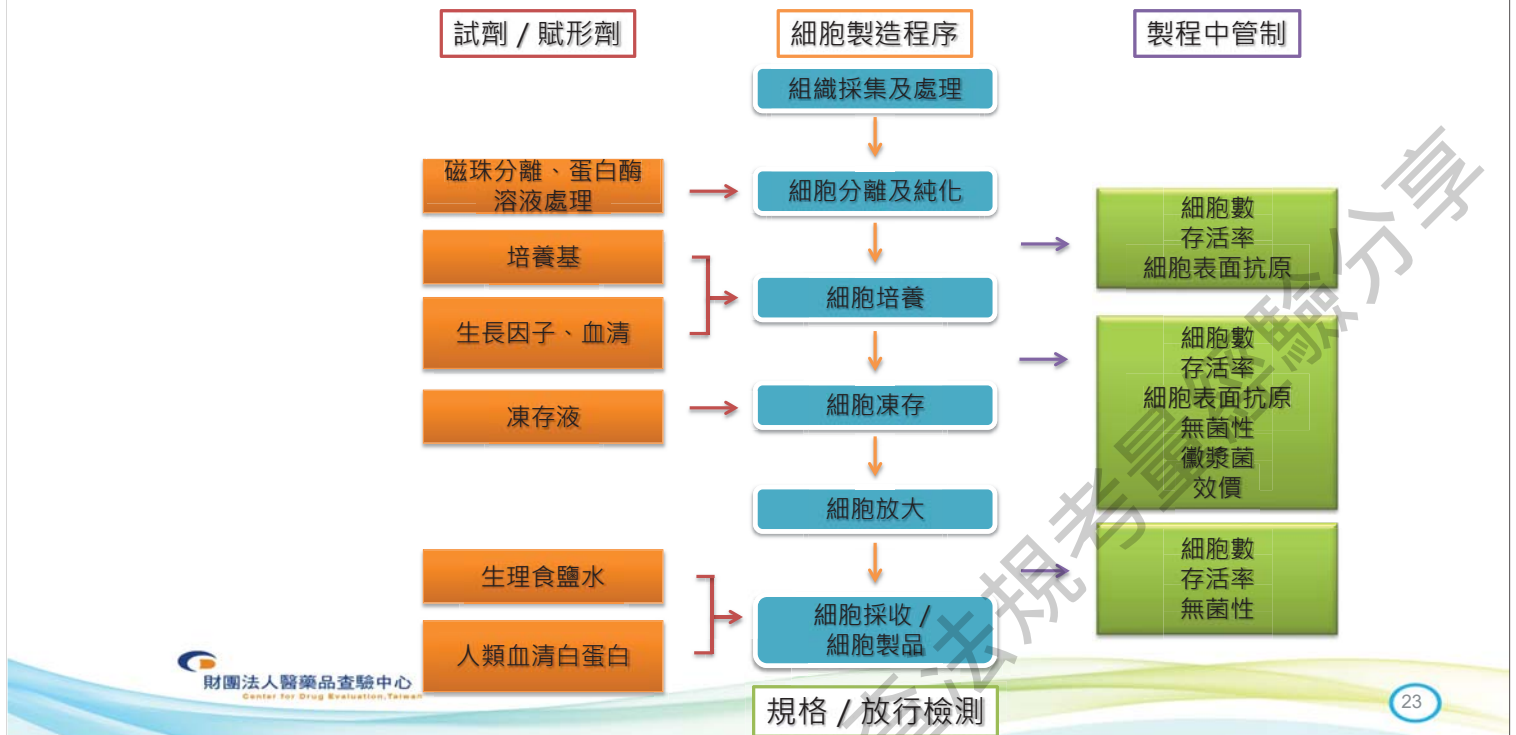
一、製造原料 (cont'd)

賦形劑 (excipients)：細胞治療製劑中之非細胞成分

- 表列所有賦形劑資料 (品項、濃度、供應商、功能、來源、品質等)
- 提供賦形劑之品質證明文件 (CoA)
 - 若屬衛福部核准，應提供仿單
 - 若為人類或動物來源，應另有相關病毒檢測資料
 - 若無人類使用經驗之賦形劑，須提供完整品質及安全性評估資料
 - › 建議參考「藥品新賦形劑品質技術文件送件指引」等相關說明

二、製造與製程管控

- 提供詳細的製程步驟流程圖



- 轉導介質/載體濃度/感染倍數 (multiplicity of infection, MOI)等，包含相關品質影響或不純物產生
- 製程中管控及確效須特別注意項目可能包含：載體數量、轉導效率、無修飾酶和核酸殘留、具感染性顆粒之清除、載體拷貝數、on-target/ off-target、轉殖基因之鑑別、完整性和表現程度等
- 須參照我國基因治療相關規範「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」及「人類基因治療製劑查驗登記審查基準(草案)」中的相關考量，並建議參考「再生醫療製劑中含經基因修飾細胞之化學製造管制研發策略指導原則」、「病毒載體之基因治療產品於化學製造管制研發策略指導原則」
- 如為細胞修飾（例如**基因修飾**）或複合性細胞產品（材料或支架）則應提供處理方法，並評估該處理對細胞生長、功能及完整性之影響。
- 若細胞製品送至醫療機構須先經調配再施打，應說明施打前的調配方式、條件等

二、製造與製程管控 (cont'd)

表列細胞製劑一劑之配方組成：

範例：一劑 (100 mL/bag) 之配方

組成物 (component)	含量 (amount)	等級 (grade)
XX cells	2 x 10 ⁶ cells/100 mL	Company standard
HSA 25%	10 mL (2.5%)	衛部菌疫輸字第XXXXXX號
0.9% Normal Saline	q.s. to 100 mL	衛署藥製字第ZZZZZZ號

三、分析方法

- 應釐清製程的關鍵參數以及重要細胞特性，並以合適的分析方法進行管控
- 檢測項目
 - 可包含鑑別 (identity)、細胞數量/劑量 (cell number/dose)、存活率 (viability)、純度 (purity)、效價 (potency)、安全性檢測 (包含無菌性、黴漿菌與內毒素檢測) 及不純物 (impurity) 等
 - 建議即早建立效價分析項目

三、分析方法 (cont'd)

效價測試

效價評估的目的是為了鑑別出影響細胞治療產品有效性的關鍵因子，應建立效價與臨床療效間的關連性資料

- 早期開發階段：根據產品設計以各種分析方法測試細胞的特性，當一個分析方法無法支持產品的效價時，可能以多個測試方法來互補測試方法之不足
- 第一/二期臨床試驗：根據開發時預期的MoA與proof-of-concept study的資料來評估多個候選的效價試驗，用以確認哪個效價試驗結果可與臨床療效結果呈正相關
- 第三期/Pivotal trial臨床試驗：選定可定量的效價試驗，用以確保效價的最低下限仍可達到療效
- 於NDA前需完成分析方法確效

三、分析方法 (cont'd)

致瘤性

- 細胞不經繼代培養或雖經繼代培養但已有長久之人體使用經驗證明其無致瘤性，可視情形免除此一檢測
- 當細胞製劑在體外多次繼代培養時，可能導致基因的不穩定性而產生致瘤性風險，應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險
- 自體細胞若為Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)，則應於早期臨床試驗階段證明其無致瘤性風險

三、分析方法 (cont'd)

無菌試驗

- 若細胞製劑之需採用快速放行：
 - 細胞採收前48~72小時之無菌試驗先行結果，及最終製劑之快速偵測微生物的檢驗結果作為放行依據
 - 最終製劑本身仍須執行無菌試驗，規格亦需包括此檢測，應於試驗完成後紀錄結果
 - 若無菌試驗的結果為陽性，使用該產品之病人應有合適的醫療處置及通報過程，並且應調查導致汙染的原因

黴漿菌

- 若細胞製劑之需採用快速放行：
 - 直接培養法以及指示細胞培養法為放行檢測可能並不可行
 - 可以PCR為基礎的黴漿菌檢測

細胞製劑放行標準

範例：細胞製劑之規格

檢測項目 (test)	檢測方法 (method)	允收標準 (acceptance criteria)
Total cell number	Hemocytometer	$1 \pm 10\% \times 10^7$ cells
Viability	Trypan blue exclusion assay	$\geq 85\%$
Identification and Purity	Flow cytometry	CD73 $\geq 95\%$
		CD90 $\geq 95\%$
		CD45 $\leq 2\%$ CD34 $\leq 2\%$
Sterility	直接接種法，中華藥典<7001>	No growth
Endotoxins	動力濁度法，中華藥典<7008>	NMT 0.5 EU/mL
Mycoplasma test	NAT，中華藥典<7009>	None detected
Potency (## cytokine release)	ELISA	$> x$ -fold
...

四、批次分析結果：

- 表列代表性之所有檢測結果
- 查驗登記時需要提供一定數量之批次分析結果，以驗證製程生產出的細胞治療產品的一致性

五、安定性檢測

製程中安定性試驗(若有)：

- 安定性試驗計畫書，包含安定性規格及檢測時程表(包含全部時間點及檢測項目)，及目前之結果

最終產品安定性試驗：

- 說明細胞製劑之儲存條件，包含溫度管控範圍、使用容器等
- 提供安定性試驗計畫書，包含安定性規格及檢測時程表(包含全部時間點及檢測項目)，及目前之結果

運送安定性試驗：

- 說明細胞製品之儲存/運送條件，包含溫度管控範圍、使用容器、交通工具、所需時間等
- 提供模擬實際運送條件之運送安定性結果(應至少包含細胞存活率及無菌試驗結果)，及全程之溫度紀錄

使用中安定性測試

- 如於醫療院所執行之製劑溶解、稀釋、混和、裝置於醫療器材等。應說明相關步驟提供資料以支持此期間之安定性。

六、其他

參考細胞標準品

- 參考細胞治療產品用於確保製程和測試方法的一致性，也可驗證整個製造系統的適用性
- 參考細胞標準品的製備需有良好的控管，並且符合所有中間物和最終產品的檢測標準
- 參考細胞治療產品要進行詳細的鑑別，以確認其具有一定的效價、品質和安定性

容器封蓋系統

- 應有容器與封蓋對於細胞治療產品之合適性評估測試，如吸附、滲出物、生物測試和儲存期限中容器封蓋系統完整性之試驗等
- 應提供容器及封蓋的規格、檢驗成績書與供應商資訊

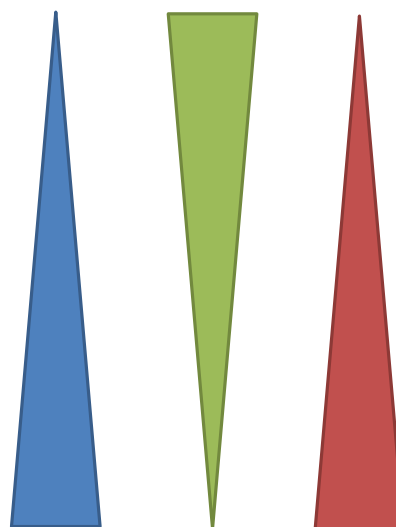
比較性試驗

- 臨床試驗批次如有涉及製程變更，應探討批次間是否具相當的品質
- 若產品無法以品質來證明其可比性時，必要時須以非臨床試驗或臨床數據來佐證

細胞治療製劑之風險評估

- 細胞來源
 - 自體
 - 異體
- 分化潛力
 - Somatic cells
 - HPC
 - MSC/ADSC
 - iPSC
 - Embryonic stem cells
- 操作步驟
 - Cell expansion
 - Tissue-engineered
 - CAR-T cells
 - iPSC

Differentiation Safety Manipulation



High risk
→ needs multiple quality controls

THANK YOU
敬請指教

細胞製劑產品發展趨勢與審查法規考量經驗分享