

兩岸細胞治療產業 現況與機會

文《王泰允》

大地護康顧問公司董事長

科技日新月異與生物技術的精進，對疾病的治療已擴展到預防、預測，如基因檢測、導入人工智慧的精準醫療、數位醫療，不但是未來醫療發展的主流趨勢，更是全球生醫產業的重點領域。

為促進生技醫藥產業發展，政府於 2016 年 11 月通過「生醫產業創新推動方案」，同年 12 月修訂「生技新藥產業發展條例」，新增精準醫療、基因治療及細胞治療等領域，以加速生醫產業發展。而「生醫產業創新推動方案」重點發展利基精準醫學，提出整合型「癌症精準治療 (Precision Oncology)」旗艦計畫，期待將台灣打造成「亞太地區癌症醫療中心」。

台灣擁有優異的醫療體系、豐富的臨床能量，以及完整人體生物資料庫，是極具生醫產業的發展優勢。以下介紹近年兩岸細胞治療產業的發展現況及機會。

特管法主要執行內容

衛生福利部在 2018 年 9 月 6 日，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「特管法」），有條件開放 6 大類型自體細胞治療技術，包括癌症病患的自體免疫細胞治療、周邊血幹細胞移植、脂肪幹細胞移植、纖維母細胞移植、間質幹細胞移植、軟骨細胞移植等。至今，各大醫院細胞治療申請件數已有近 200 件，其中，自體免疫細胞治療佔最多數，合作之細胞製備場所 (CPU) 亦有 30 幾家。目前已核准的細胞治療數件最多為實體癌第 4 期的申請，在已核准計劃的收案概況，總收案人數還不到百人，其中以自體免疫樹突細胞治療最多，適應症幾乎都是治療實體癌第 4 期。

目前衛福部對醫院的審查順序是「救命的優先」、「有臨床試驗經驗的優先」，而且癌症治療目前希望只在醫院進行，因為癌症治療需要「全人」、「全病程」的照顧，而在軟骨、關節炎、醫美皮膚細胞治療，未來會開放給診所。

至於核准的原則，衛福部是採取保守原則，要求細胞治療產品要符合最小操作定義、同源使用、不與其它產品合併使用（包含其它細胞、藥品或醫療器材等），以及不會引起身體系統性影響，或經由活細胞代謝活性而產生作用。

所以，目前只開放療效比較低的自體細胞治療來源及治療途徑，療效更高的異體細胞來源，以及基因修飾的，相對風險性較高的，尚未開放。「特管法」以治療的安全性為優先，開放的都是須用自體細胞，且過程不能使用基因修飾技術，療效部分仍待目前還在立法院審查的「再生醫療製劑管理條例」，在該條例下即可進行最具療效的 CAR-T 療法，但其風險高，要作基因修飾，甚至要用異體細胞，沒有經過完整的人體試驗之 3 期試驗完成，是不會獲准通過產品上市。

許多人以為，用了免疫細胞就能殺光癌細胞，或是幹細胞一定能修補中風壞死的腦細胞，從癱瘓重新站起來。事實上，僅有部分效果，這如同股票市場，高報酬就會有高風險，低風險就不能期待高報酬，政府開放的醫療技術項目，皆為低風險技術，病患在使用細胞治療時，相對不宜有過度樂觀的預期。

從特管法公布以來，醫療院所申請最多的項目，是第 4 期免疫細胞實體癌治療，但費用高達 2、3 百萬台幣，因此正執行的病患仍不到半百，但幹細胞膝關節治療只 2、30 萬，市場上較看好此方面的發展。

細胞治療產業未來發展關鍵

就產業發展而言，以醫療院所為中心的「特管法」去執行細胞治療，就會有臨床數據的反饋。對一個新的治療領域，每一步走下去無論好壞都是收穫，不僅是對醫師、醫療團隊或醫院成長均有利，細胞製備廠商也因為「特管法」而進入臨床試驗，進而跨入後續「再生醫療製劑管理條例」帶動的產品化進程。

「再生醫療製劑管理條例」修正草案正於立法院審查，各方利益還擺不平的草案中，「附條件許可」可讓產品可以不用走完耗費巨大的3期臨床試驗，就可以上市應用並由病患自費，惟細胞療法產品價格是常規治療的數十倍，平均療效卻可能不過3成。

「再生醫療製劑管理條例」所管理對象是「產品」，「特管法」管的是醫療院所的「醫療技術」。因此，前者中央主管機關是食藥署，而後者是醫事司，兩者的計畫書審查單位，均為醫藥品查驗中心（CDE），其審查標準引導，關係整個產業發展。對生技公司而言，未來「再生醫療條例」若通過，其細胞製備場所在臨床試驗階段，是不得向病人收費，且需符合GTP規範，而產品在上市階段更需符合GMP規範。但是其範疇，不僅包括細胞治療、組織工程，也包括基因治療。

政府期待再生醫療製劑能規格化、商品化，並能與國際接軌，對細胞及基因治療產品，列了審查5大要點：「穩定」、「純度」、「品質」、「安全」、「治療效益」。食藥署（TFDA）、醫藥品查驗中心（CDE）基本上是複製歐美國家法規單位的標準，但因為經驗累積不比這些歷史悠久的國家，因此，都以最嚴謹的方式規範業者。面對台灣如此小的市場，細胞製備成本若高過業者的容忍，則台灣細胞治療產業前途將不樂觀。

細胞治療產業之風險特性

在實務應用上，細胞治療可能發生相當多之風險，包括：(1)採集檢體過程，(2)細胞處理過程，(3)細胞本身劑量及性質變化，(4)臨床執行及檢驗追蹤過程。以上這些風險，在產品設計時，即

要設定各種風險，而提出有效因應作法。

針對前述的風險概念下，在細胞品質方面，製備上必須做到下列幾項：(1)純度，(2)效價，(3)存活率，(4)安定性，(5)微生物檢測，(6)細胞特性檢測。細胞是活的，因此細胞的安定性很重要。特別是在儲存、運送後解凍使用，是否有足夠的存活率。這對40歲與80歲的人可能就不同，由此可見個體間存在很大差異。尤其是細胞所產生的許多各種不同激素，會影響另一細胞及周邊組織甚至系統，因而使效價的定義是相當複雜。

目前在檢驗方法的建置、確效的執行現況，普遍存在政府執行單位要求確保品質，但與業者降低成本作法之認知差距頗大。

因為細胞治療是以「產品」的型態上市，相關臨床試驗的要求，與普通藥物的要求幾乎相同，也就是著重治療中可能存在的危險，例如，病原體感染、疾病傳播、交叉污染和混淆，這對病患的安全及有效治療，至關重要。當然在臨床試驗上，有時與常規藥物的臨床試驗會不同，細胞治療常需要特定的手術或給藥途徑，或聯合其他各種治療方法。

細胞治療收費高昂之原因

現在許多疾病（尤其是癌症）的治療趨勢，是傾向於直接針對病患本身基因或疾病相關的生物標記，給予特定的精準治療。但細胞或基因治療有其



圖/東方IC

大陸在細胞治療研究投入相當大，圖為一家安徽細胞治療公司技術人員正在進行實驗。



台灣醫療水準高，今年上半年醫療產品出口額成長居各類產品之冠。

價格昂貴的現實面，輸入人體的細胞需在 GTP 實驗室製作，實驗室造價動輒上億，製備過程人力、耗材費用驚人，導致細胞療法收費一定很高。

目前各家醫院及製備公司價格差異不大，有差異是因為各種細胞製程不相同，培養的細胞不同。所以很難訂出一個絕對定價，因而各家比較著重費用應該怎麼分階段收取。細胞治療要客製化，拿病患自己的細胞去做培養，有可能培養過程中不符合規範，雖然拿出來了，但因故沒辦法回輸體內，可是成本已經花了。這就跟一般常規的藥品治療不一樣，其是有使用就付費、沒有使用就不付費。細胞治療有可能做不出來、做不到符合規格而能夠使用，但仍需付費。

特別是自體細胞治療屬客製化，製造過程需經過非常多專業人員，不能偷工減料，省去必要製造與品管流程，也就是為何成本高昂之故，而自體細胞每次都要量身訂做，未來如能進展到異體細胞治療，才較有機會「共同」分攤成本。細胞治療的異體應用，會是非常重要的發展，如此才能以遠低於自體應用的成本大批生產，也才可以讓有治療需求的病人，不必花上 2~3 個星期等待細胞培養。

目前全球在優良組織操作規範 (GTP) 還沒有統一的標準，細胞製備在各家間還未標準化，異

體之路還很遙遠。而且，雖有低價、立即使用之便，但排斥程度及來源不明等風險均應予考慮。

| 提高療效才是細胞治療產業成長的最關鍵因素 |

「特管法」為台灣細胞治療業者打開一扇門，但還缺乏足夠多的實例，難以有效說服臨床醫師推薦給病患使用。以自體周邊血 CD34+ 幹細胞治療慢性缺血性中風、嚴重下肢缺血症為例，目前臨床報告顯示，有效與無效的案例都有很多，療效受到很多臨床醫師質疑。另「特管法」規定，如果是癌症 1~3 期，還是要先接受第一線的標準治療，包含放、化療與手術，無效後再考慮細胞治療。因為既有療法已有多多年經驗累積，如果治療後有效，就不需要用到細胞治療。也就是說，細胞免疫治療目前只開放給存活率本即不高的癌症晚期病患，其併發症難料，又往往只是輔助性治療，成功率一般是很難過半。

在細胞治療上，各醫院都會自己評估療效問題，因為衛福部核准的許可雖有效期一次給 3 年，但不是許可之後就可以一直做下去，若發現成功率不高會要求停止，所以有的醫院會先挑大腸直腸癌病患做，對胰臟癌就不想接案。

「特管法」目前只開放較低風險產品（自體細胞產品），但產品的療效卻還有待進一步驗證。在臨床試驗上，病患較重視療效，而「特管法」則首重安全性，因此未來「特管法」能在療效與安全性的權衡間，不能過度保守，則細胞治療產業發展才可能更寬廣。

| 大陸 CAR-T 臨床經驗助於未來產業之升級 |

因為 CAR-T 臨床試驗的成功，科學雜誌將 CAR-T 列為 2013 年科學上最大的突破。前美國歐巴馬總統回應此科學上的重大突破，於 2015 年把 CAR-T 技術納入精準醫學的重要一環。隨後，賓州大學和諾華大藥廠合作，在 2017 年 8 月首度獲得 FDA 核准通過「CAR-T 免疫細胞」藥物，這代表一個劃時代的癌症治療的開始。

2020 年初，全球登記正在進行的 CAR-T 臨床試驗案數，高達 637 個案件，佔全世界所有的細胞

治療將近一半的案件。由此可見，研發 CAR-T 的熱度十分驚人，但這 600 多個案件中，有近乎一半在中國大陸。中國大陸南京的傳奇公司之 CAR-T 已通過美國 FDA 認定，復星醫藥公司和美國第 2 個 CAR-T 產品通過 FDA 認定的 Kite 公司，合資引進其產品期在中國大陸上市。

截至 2020 年 8 月，台灣尚無醫院正式執行 CAR-T 細胞臨床試驗。在 CAR-T 基礎研究方面，國家衛生研究院也只有針對肝癌微環境 CAR-T 的研究，初步已發表論文，未來或有機會開展肝癌 CAR-T 臨床試驗。CAR-T 治療後一般常會發生細胞激素釋放症候群 (CRS)，大量 T 細胞活化後所釋出的細胞激素會造成相當多症狀。未來台灣在 CAR-T 治療及照顧，可以參考中國大陸的臨床經驗。

大陸在細胞治療法規上已和台灣同步開放醫療機構收費

2019 年 12 月，中國大陸「衛健委」公布首批新增重點醫療服務項目，其中包含了 2 項細胞

治療項目與價格，即自體的軟骨細胞和脂肪血管間質細胞 (SVF) 治療骨關節炎和股骨頭壞死。第 1 項是指，在關節鏡手術對損傷軟骨面作修復時獲取軟骨組織，將製備好的軟骨植入，收取的人民幣價格，為每例 46,000 元。第 2 項是在股骨頭的骨壞死區上鑽孔減壓，並將分離出其中單核細胞或脂肪中的血管間質細胞注入患者壞死的股骨頭內。

今年 3 月大陸公布「體細胞治療臨床研究和轉化應用管理辦法 (試行)」，明確對體細胞包括異體也包括「幹細胞」。這突顯未來中國大陸免疫及異體細胞的產業角色，不再只側重幹細胞的發展。

該辦法除明定幹細胞臨床研究按原 2015 年的管理辦法執行外，並明定醫療機構臨床研究不得向受試者收取任何研究相關費用。但若經批准「轉化應用項目備案」後，則可以轉入臨床應用，醫療單位可按 2016 年「推進醫療服務價格改革意見」有關要求，向當地省級價格主管部門提出向病患收費申請。因此，近 1 年來，大陸已和台灣一樣，同步開放醫院對細胞治療及公開收費。