



Cell Therapy

細胞製劑之現況與未來發展

Cellular Molecular Biology

20240602

陳位存

創辦人	台宝生醫股份有限公司
資深顧問	仲恩生醫股份有限公司
資深顧問	慧智基因股份有限公司
副董事長	日祥生科股股份有限公司
秘書長	台灣組織庫學會





陳位存 Personal Profile

◎ EDUCATION :

- @ 1970-1976 Bsc in Department of Pharmaceuticals ~ 嘉南藥理大學 Chia Nan
- @ 1993-1995 Master of Business Administration ~ 政治大學 National ChengChi
- @ 1998-2000 Master in International Business ~ 淡江大學 Tamkang University
- @ 2001 -2023 部定講師 ~ 嘉南藥理大學/ 藥學系 (各大院校生科系所)
- @2008~2018 專題講座 ~ 台灣大學 幹細胞生物技術 產業學程(錢宗良,何弘能)

EMPLOYMENTS AND EXPERIENCE :

- @Sr. Sale Manager-必治妥施貴寶藥廠/ Bristol-Myers Squibb (Taiwan) 1979~Apr 1999
- @General Manager -生寶臍帶血/ HealthBanks Biotech Co., Ltd(Thailand) 2001~ 2012
- @Sr. Business Consultant -仲恩生醫 /Seminent Biotherapeutic Inc. Nov. 2012 ~..2013
- @General manager – 台寶生醫 TaiwanBio Therapeutics Co.,Ltd. Jul.2014~ 2016
- @ Vice Chairman –日祥生技/ iStat Biomedical Co., Ltd. Nov.2015 ~Oct. 2017
- @ General manager –台寶生醫/TaiwanBio Therapeutics Co.,Ltd. Oct.2017~ 2018
- @Sr.Business Consultant -- 慧智基因/Sofiva Genomics Co.Ltd. 2018~2020
- @General Secretary-- 台灣組織庫學會/Taiwan Assocation of Tissue Bank 2021~~





2024/4/9立法院討論TATB年度推展會務計畫：

- ◎ 一. 爭取衛福部促成TATB和器捐中心的連結或隸屬共同推動各項組織(皮膚、骨頭、血管)勸募平台及臨床移植跨院交流。
- ◎ 二, 申請醫事司提供2024年度委託計畫：建置各院組織庫之資訊系統整合連結(品項、規格、數量、定價、移植後追蹤)。
- ◎ 三. TATB成立組織庫給付計價小組(邀集各大醫院參與)，共同擬訂健保給付及自費的評估，提出符合規範程序之版本。





細胞製劑之現況與未來發展

- ◎ 一.細胞製劑之來源及製程概要
- ◎ 二.細胞製劑之採集,處理,培養,檢測,冷凍,保存,運輸,解凍,交付
- ◎ 三.細胞製劑之相關的分子生物概論
- ◎ 四.藥師在細胞製劑臨床應用扮演的角色





一. 細胞製劑之來源及製程概要

來源: 脂肪，骨髓，臍帶....

捐贈規範:

ICF, Pathogens free, Age, Human Homogeneity, selective criteria...

製程: Facilities, Equipment, collection, Process, Culture, Expansion, Cryopreservation, Freezing, Banking, Examinations, QC, QA, Retrieve, Delivery, Transportation





二.細胞製劑之採集,處理,培養,檢測 ，冷凍保存,運輸,解凍,交付

◎採集: Donor selection, ICF, Pathogens free

◎處理: processing SOP,CMC, QA,QC

◎培養: Culture Media, Equipment,
Passage criteria, Harvest





◎ **檢測**: cell count, viability, bacteria free, endotoxin, mycoplasma, recovery rate.

◎ **冷凍**: 緩降儀 Control Freezer , Liquid nitrogen (N₂O, -196 ° C)

◎ **保存**: Cell Banking, Archive management



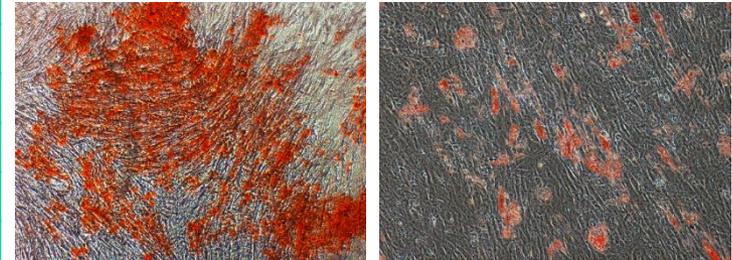


放行檢測 - 功能性

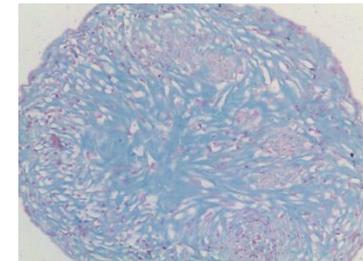
功能性檢驗分析

檢驗項目	結果
細胞解凍後存活率 ($\geq 70\%$)	通過 (84%)
細胞表面抗原分析 (陽性 $\geq 80\%$)	
CD29	通過 (98.9%)
CD44	通過 (97.5%)
CD73	通過 (99.0%)
CD90	通過 (99.0%)
CD105	通過 (96.5%)
細胞表面抗原分析 (陰性 $\leq 5\%$)	
CD14	通過 (0%)
CD79a	通過 (0%)
CD11b + CD19 + CD34 + CD45 + HLA-DR	通過 (1.0%)
細胞功能性試驗 (≥ 2)	
分化硬骨細胞能力比值	通過 (3.41)
分化脂肪細胞能力比值	通過 (5.15)
分化軟骨細胞能力比值	通過 (2.27)

脂肪分化



軟骨分化



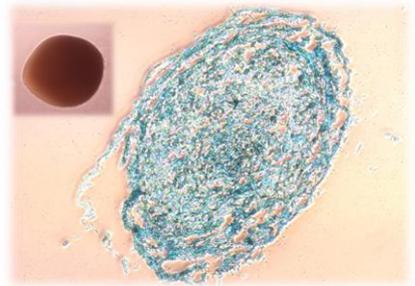
1. 放行檢測通過後，會將細胞產品移往生物冷凍儲存儀(液態氮桶)氣相層儲存。
2. 依照臨床醫師需求提領使用。
3. 領用後，同時完成調劑細胞劑量



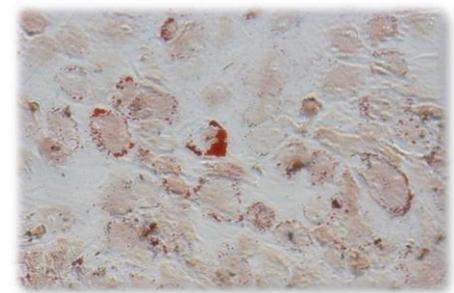


Differentiation Potency Testing

Chondrogenesis



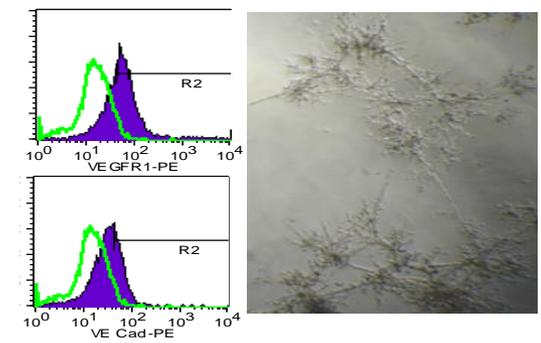
Adipogenesis



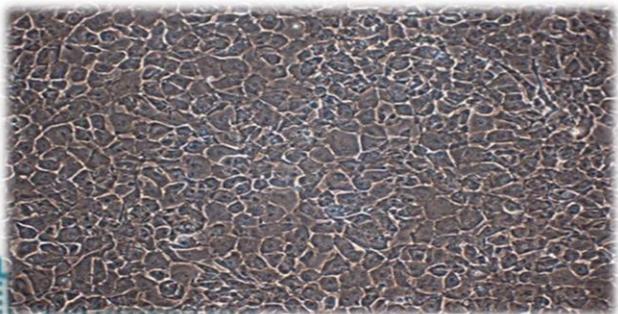
Osteogenesis



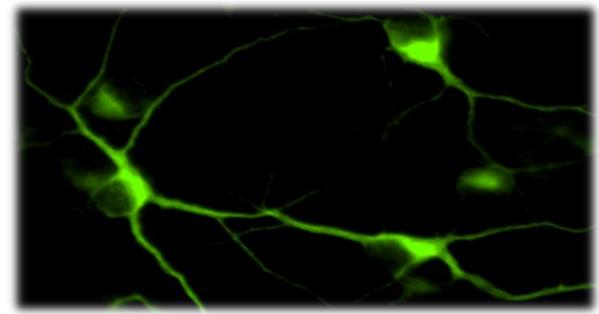
Angiogenesis



Hepatogenesis



Neurogenesis



放行檢測

• 安全性檢測：

1. 無菌檢測 (陰性)
 2. 黴漿菌檢測 (陰性)
 3. 內毒素檢測 (≤ 1 EU/mL)
 4. 染色體核型分析檢測 (46XX or 46XY)
- 胎牛血清白蛋白殘留檢測 (殘餘濃度稀釋倍數 $\geq 10^6$)

• 功能性檢測：

1. 解凍後存活率 ($\geq 70\%$)
 2. 表面抗原分析
- 陽性：CD29、CD44、CD73、CD90、CD105 ($\geq 80\%$)
- 陰性：CD14、CD79a、CD11b、CD19、CD34、CD45、HLA-DR ($\leq 5\%$)
1. 硬骨分化 (有)
 2. 脂肪分化 (有)
 3. 軟骨分化 (有)



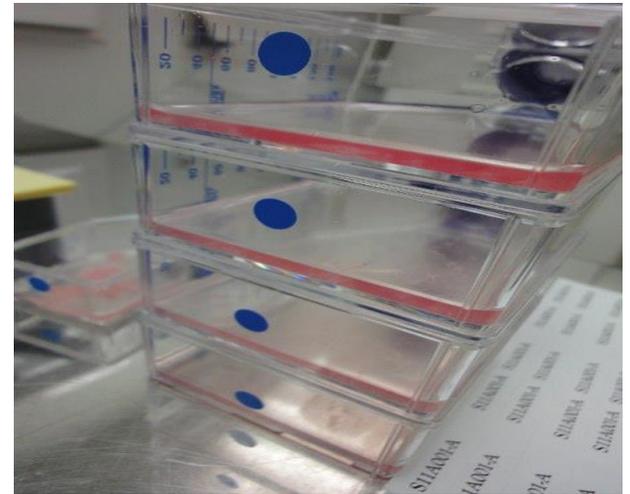


◎ **運輸**: Drier Shippers, (-150 ° C), Dry Ice, GDP

◎ **解凍**: Water Bath, Retrieve, Flow cytometry, timing ,transfer syringe.

◎ **交付**: Documentation, Delivered process, Transfusion.









放行臨床端治療

- **申請**：依臨床端醫師評估，向實驗室申請細胞產品；由**品質主管、醫學主管**等相關人員確認產品可被放行使用於治療。
- **運輸**：使用**液態氮乾式運輸桶**，將需求的產品運輸至手術室。
- **操作**：由**實驗室技術人員**執行**解凍與調劑**，由醫護人員接手產品進行後續的治療。





間葉細胞產品之釋出標準

- ◎ (1) 經流式細胞儀分析証實，細胞表面表現CD29, CD44, CD90, CD105, CD166為陽性表現，且達85-90%以上。CD34及CD45為陰性表現，達3%已下。
- ◎ (2) 經標準之骨分化、脂肪分化及軟骨分化後，經Alizarin Red S, Oil Red O, Alcian Blue染色後可以分別分化為骨、脂肪及軟骨細胞。
- ◎ (3) Karyotyping及CGH array證明染色體之完整性沒有異常。
- ◎ (4) 經免疫缺乏小鼠移植實驗，經移植 10^6 細胞後，三個月內不會形成腫瘤，此腫瘤形成將一直被觀察，此老鼠之壽命也會和未經細胞移植隻小鼠長期比較。
- ◎ (5) 此細胞製品經QC測試後，不含內毒素及其他感染源，如HIV, HBV, HCV, TB, SYPHILIS，也不含動物製劑。



間質幹細胞品質確效

必要品質確效

◎ 通過功效性檢驗：

- 幹細胞數量確效

細胞計數儀

- 幹細胞純度確效

陽性 >99%：CD73、CD90、CD105

陰性 >98%：CD11b、CD19、CD34、CD45、HLA-DR

- 幹細胞活性確效

存活率 >95%

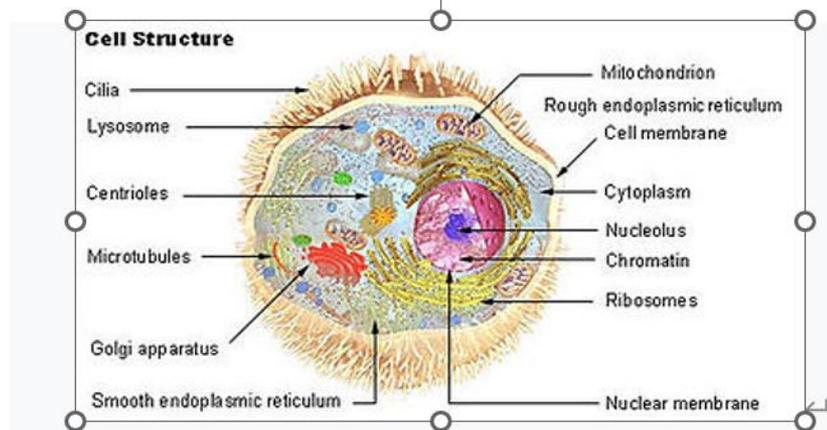
- 幹細胞功能確效

骨頭、軟骨、脂肪分化能力



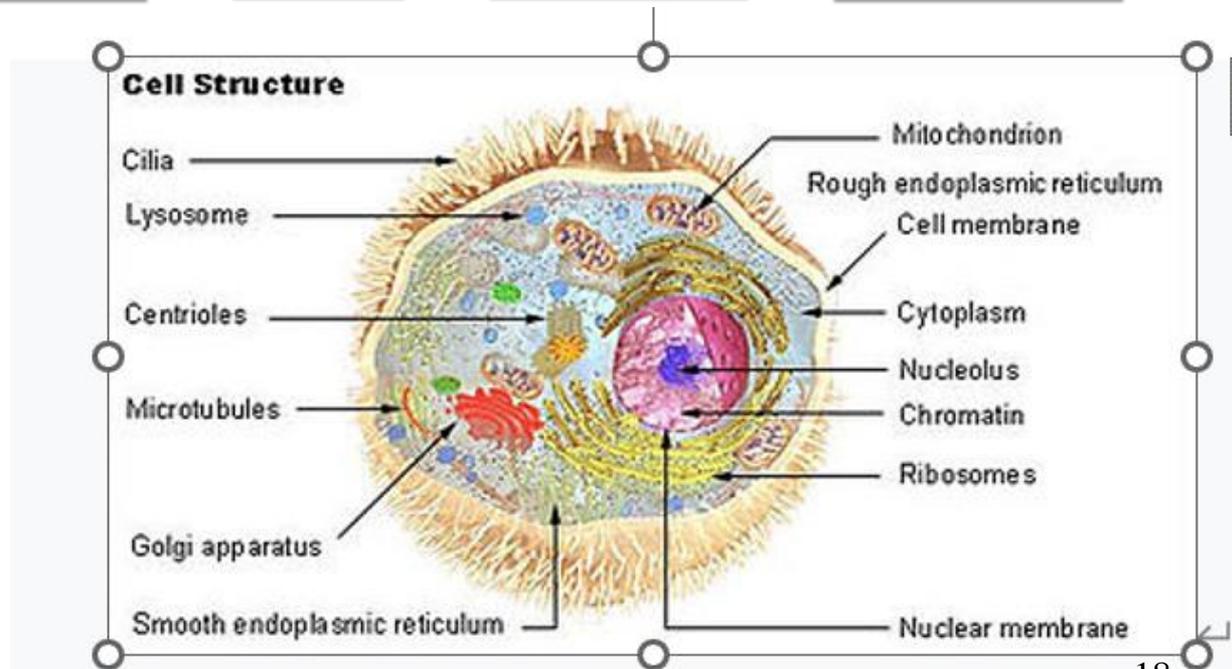
三.細胞製劑之相關的分子生物概論

- ◎ 中心體 ；細胞膜 ；細胞壁 ；細胞質 ；微絨毛
- ◎ 粒線體 - 通過釋放三磷酸腺苷(ATP)形式的能量產生主要能量的胞器
- ◎ 細胞核 - 含有由DNA組成的染色體，生命的基石。
- ◎ 核糖體- 細胞中蛋白質合成所需的核糖核酸(rRNA)和蛋白質複合物





細胞的生長和發育對於宿主的維持和生物體的存活是必需的。對於該過程，細胞經歷細胞周期和發育的步驟，其涉及細胞生長，DNA複製，細胞分裂，再生，專門化和細胞死亡。





◎ 細胞生物學（英語：cell biology）舊稱細胞學（cytology），是研究細胞的形態結構、生理機能、細胞週期、細胞分裂、細胞自噬、細胞凋亡，以及各種胞器及訊息傳遞路徑的學科。

◎ 細胞生物學的研究和以下學科密切相關：遺傳學，生物化學，分子生物學，免疫學和發育生物學。





◎ 當細胞完成其**生長過程**，並且如果發現其被**損壞或改變**，則其通過**細胞凋亡或壞死**發生**細胞死亡**，以消除其對**生物體存活**造成的**威脅**。





◎ **聚合酶連鎖反應**（英語：Polymerase chain reaction，縮寫：**PCR**）又稱**多聚酶鏈式反應**，是一項利用**DNA雙鏈複製**的原理，在生物體外複製特定**DNA片段的核酸**合成技術。透過這項技術，可在**短時間內大量擴增目的基因**（**標的基因**），而不必依賴**大腸桿菌**或**酵母菌**等生物體。





其他的細胞過程

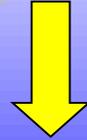
- ◎ 主動運輸和被動運輸 - 移進和移出細胞的分子運動。
- ◎ 自噬 - 使細胞「吃」自己的內部元件或入侵微生物的過程。
- ◎ 細胞粘附 - 保持細胞和組織在一起。
- ◎ 細胞運動 - 趨化性，收縮，纖毛和鞭毛。
- ◎ 細胞信號傳送 - 來自外部的信號調控細胞行為。
- ◎ DNA修復 - 細胞程式性死亡，細胞衰老。
- ◎ 代謝 - 糖解，呼吸作用，光合作用，和化能合成。
- ◎ 轉錄和RNA剪接 - 基因表現



Tissue damage



Hypoxia



HIF-1



SDF-1



Progenitor cells (CXCR4+)



Tissue repair and regeneration

Homing effect



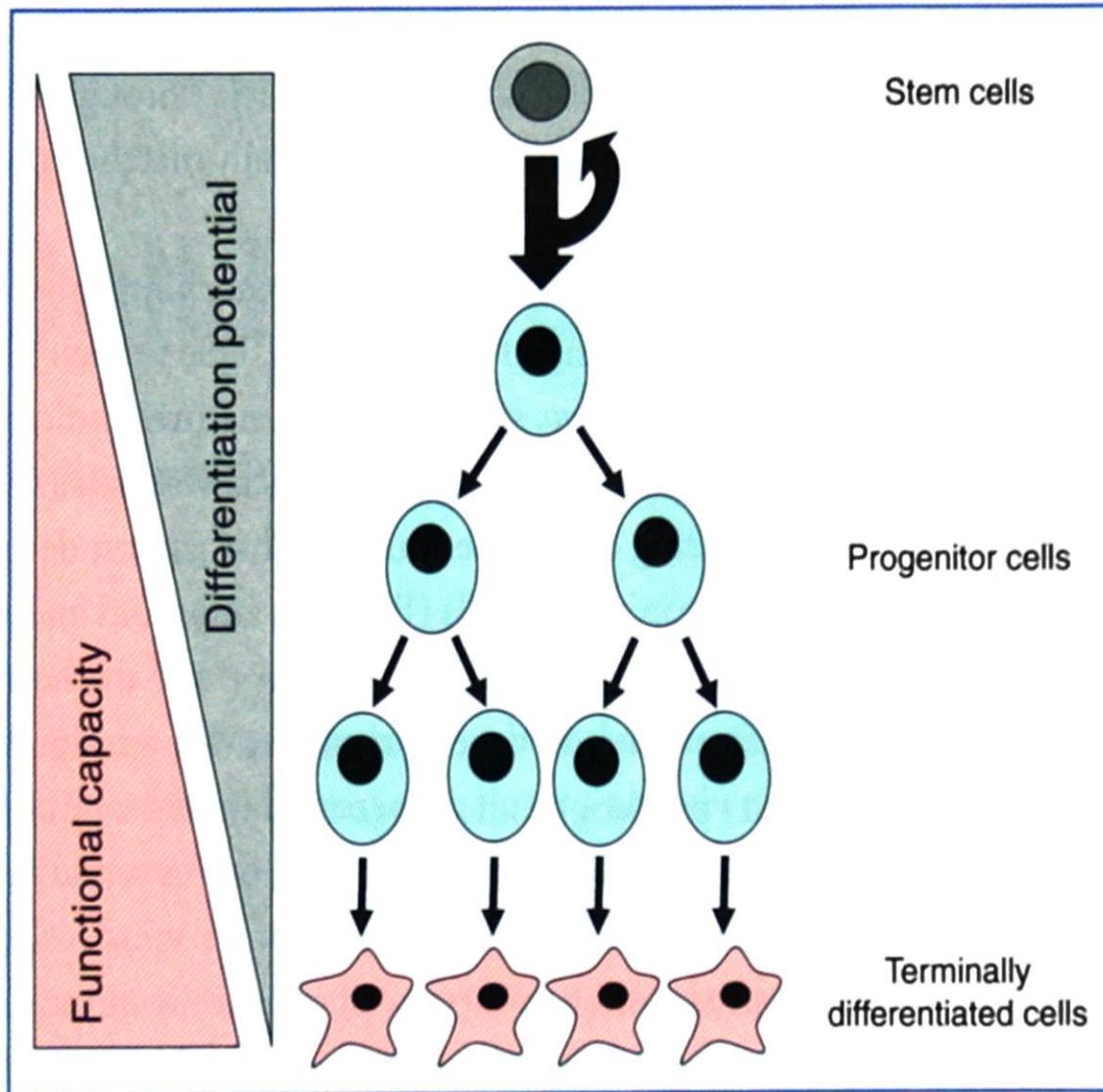


Figure 3.2 The hierarchical structure of differentiation. Stem cells become progenitors that yield terminally differentiated cells. Stem cells have the most differentiation potential, while differentiated cells have the greatest functional capacity.



StemFactor 產品說明

◎ StemFactor 乃萃取自脂肪間充質幹細胞之菁華液，含有超過 174 種幹細胞中富含之天然生長因子、細胞激素及基質修復蛋白，其中強化心血管因子佔 20%、神經滋養因子佔 15%、傷口修復因子佔 10%、骨骼及軟骨強化因子佔 10% 並含 8% 的免疫調節因子，加以數種必需胺基酸及具有抗氧化功能之維他命等絕佳組合，其抗老化效果非一般化學合成成分或單一生長因子





StemFactor 主要成分

- ◎ **VEGF (血管生長因子)** – 促進血管內皮細胞增生，疏通血液循環
- ◎ **FGF (纖維母細胞生長因子)** – 促進產生膠原蛋白細胞之增生
- ◎ **TGF (轉化生長因子)** – 幫助組織傷口修復及調及免疫系統
- ◎ **EGF (表皮生長因子)** – 加速表皮細胞年輕化及幹細胞之新生
- ◎ **PDGF (血小板生長因子)** – 強化纖維母細胞功能，幫助傷口癒合，避免結痂組織形成
- ◎ **IGF (類胰島素生長因子)** – 調節血糖，幫助骨骼、肌肉、神經細胞重建，延緩老化
- ◎ **BDNF (腦源神經滋養因子)** – 調節神經傳導物質、參與神經元的分化、成長與重塑
- ◎ **BMPs (骨形成蛋白)** – 誘導間葉幹細胞分化，參與軟骨與硬骨發育與重建
- ◎ **MMPs (基質金屬蛋白酶)** – 幫助骨骼發育，組織修復與傷口癒合
- ◎ **21種胺基酸** – 幫助蛋白質形成，增進人體免疫機能，促進傷口癒合 多種維他命 – 抗氧化，加強神經傳導及強化身體機能





四.藥師在細胞製劑臨床應用扮演的角色

- ◎ 一.細胞製劑之來源及製程概要?
- ◎ 二.細胞製劑之採集,處理,培養,檢測,冷凍,保存,運輸,解凍,交付?
- ◎ 三.細胞製劑之相關的分子生物概論?
- ◎ 細胞之製備程序,檢測,作用機制(MOA),劑量,交付,保管?

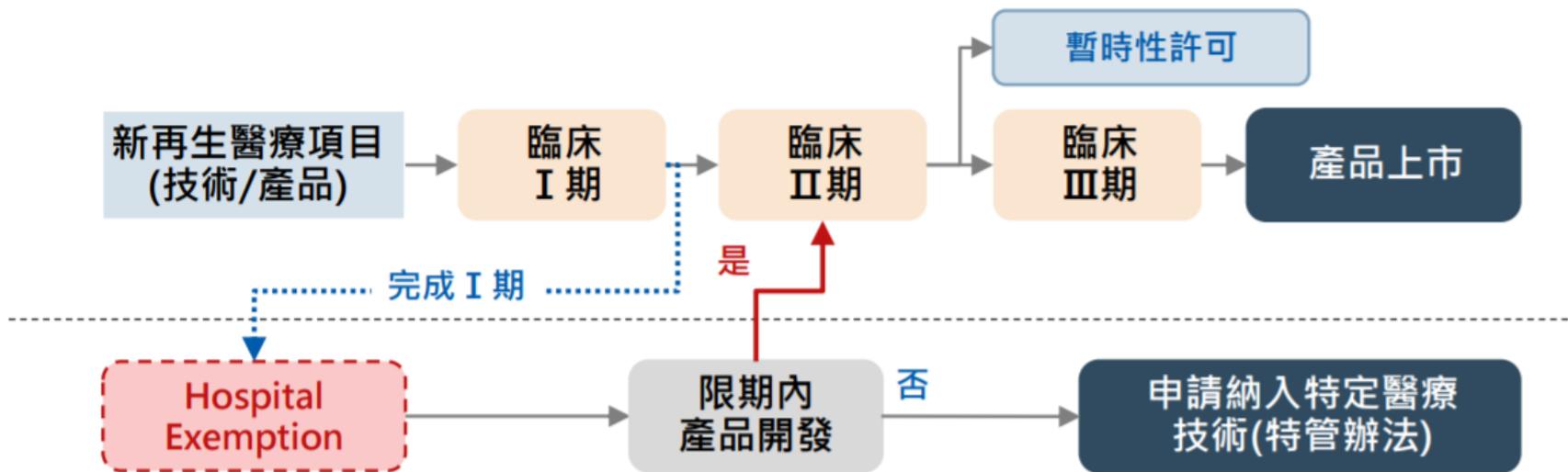




台灣再生醫學產品管理架構初步建議

未來台灣再生醫學專法擬銜接技術與產品並設立台灣版Hospital Exemption，試圖在滿足人民醫療需求及給予廠商研發過程的協助中取得平衡

台灣再生醫學領域產品管理架構建議



- 個案申請
- 鎖定適用症
- 暫時性許可(短於5年?)
- 限醫學中心執行

Hospital Exemption執行情境

1. 學研單位研發，尚未確認是否技術得以技轉
2. PI發起之較高風險技術，未來不開發為產品
3. 較小規模之生技團隊研發之產品，缺乏資金支撐臨床試驗II期



再生醫療雙法

◎經行政院審議後，將《再生醫療發展法》與《再生醫療施行管理條例》合併，刪除基本宣示性條文成《再生醫療法》，加上原有的《再生醫療製劑條例》，合稱「再生醫療雙法」





再生醫療製劑條例

◎ 「再生醫療雙法」現已順利拍板通過，未來細胞製劑通過臨床二期即可申請之「暫時性許可」，取得有附款許可提早上市，而已進行二期臨床結果者更直接受惠。

◎ Conditional Release ???





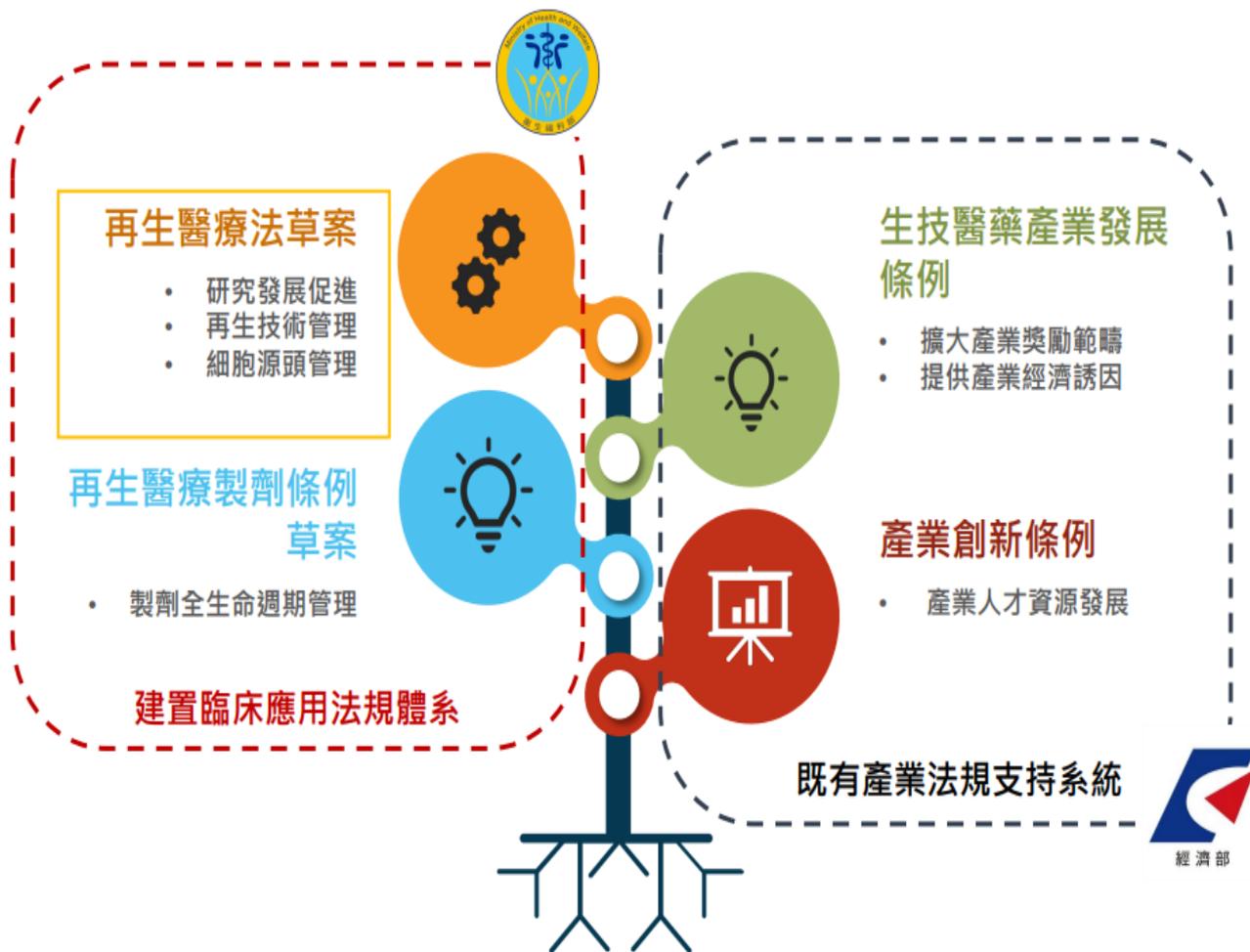
再生醫療製劑管理條例

◎再生醫療製劑部分係依藥事法第六條規定，凡使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病，或其他足以影響人類身體結構及生理機能者所稱之藥品；若有再生醫療製劑與醫療器材合併使用之情形，經主要作用功能判定屬於複合性醫療器材者，以醫療器材相關法規管理。





立法緣由-產業促進與臨床管理並重





再生醫療法(草案)(全文7章35條)

規範再生醫療執行之行為





再生醫療法(草案)立法重點

研究發展促進

- 明定醫療機構執行再生醫療前應進行並完成**人體試驗**，以提供病人安全有效之治療
- 訂定相關**獎勵**或**補助**，以促進再生醫療研究發展

再生技術管理

- 明定醫療機構執行再生醫療應**經**中央主管機關**核准**
- 明定得刊播再生醫療及細胞招募**廣告之主體**，並訂定廣告採取**事前審查**，以保護民眾健康、權益





再生醫療法(草案)立法重點

細胞源頭管理

- 訂定組織細胞**來源管理**，應對提供者進行**合適性判定**
- 明定細胞保存庫應具備相當條件與資格，以確保安全性

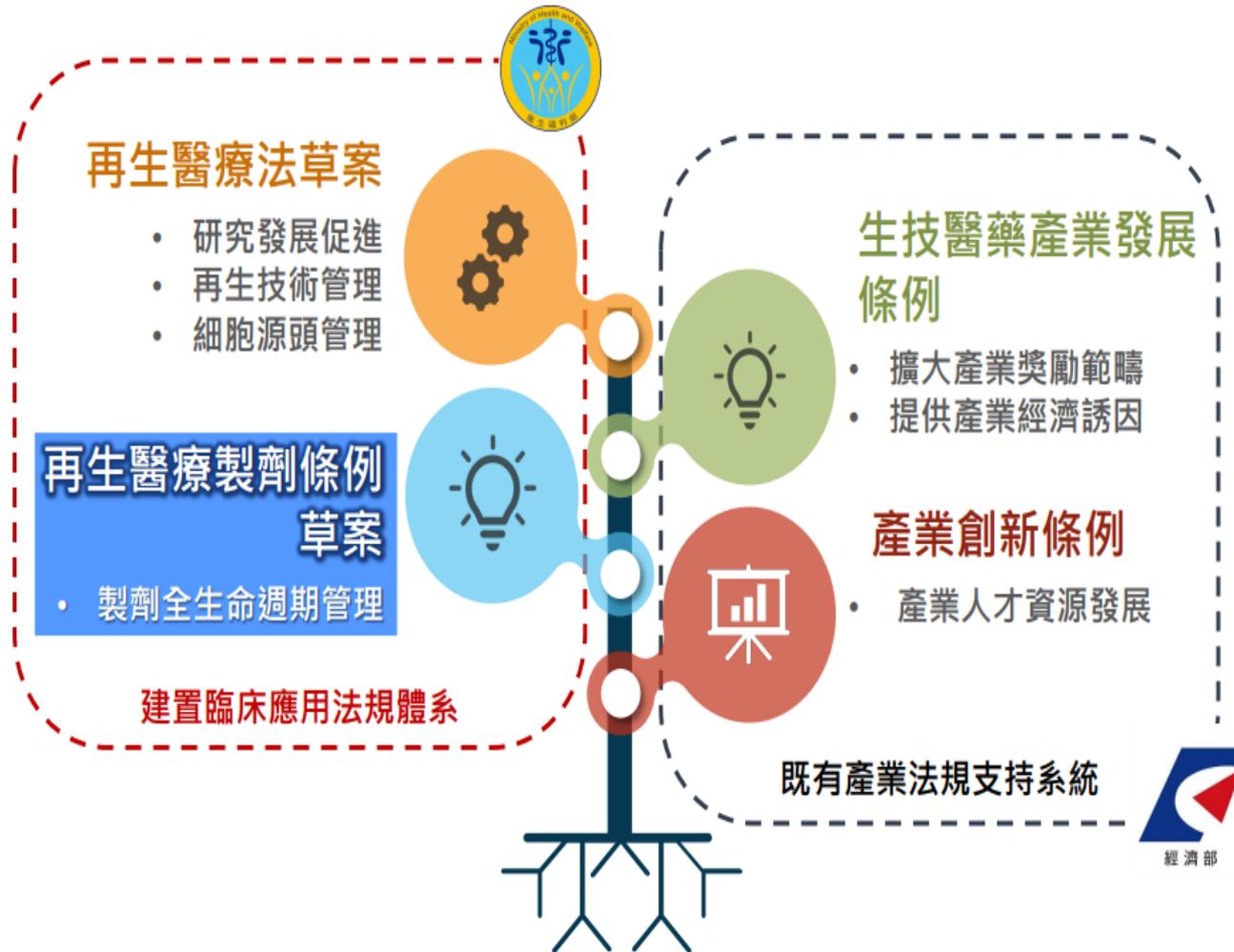
為維護民眾權益加重非醫療機構之罰則

- 訂定**非醫療機構**執行再生醫療，處2百萬元以上2千萬元以下**罰鍰**
- 訂定**非醫療機構**為再生醫療廣告，處2百萬元以上2千萬元以下**罰鍰**





立法緣由-產業促進與臨床管理並重





再生醫療製劑條例(草案) (全文23條)

藥事法
特別法

規範商品化、
規格化的再
生醫療製劑

總則

立法目的
(§1)

主管機關
(§2)

管理範疇
(§3-4)

製造及販賣業者
(§5)

(第1-5條)

查驗 登記

查驗登記
(§6)

變更登記
(§7)

許可證展延
(§8)

(第6-8條)

有附款 許可

取得附款許可條件
(§9)

附款規定
(§10)

(第9-10條)

製造 販賣

提供者合適性
(§11)

知情同意
(§12-13)

招募廣告
(§14-15)

製造及運銷規定
(§16)

(第11-16條)

上市後 管理

安全監視
(§17)

來源及流向管理
(§18)

藥害救濟
(§19)

(第17-19條)

其他

罰則
(§20-21)

稽查
(§22)

施行日期
(§23)

(第20-23條)



再生醫療製劑條例(草案) 立法重點



藥事法特別法

- 明定有附款許可，鼓勵產業發展，使民眾及早取得再生醫療新藥。
- 訂定組織、細胞提供者合適性判定、知情同意、招募廣告規定。
- 訂定再生醫療製劑安全監視管理及流向管理規定。
- 本條列未規定者，依藥事法及其他相關法律規定辦理。

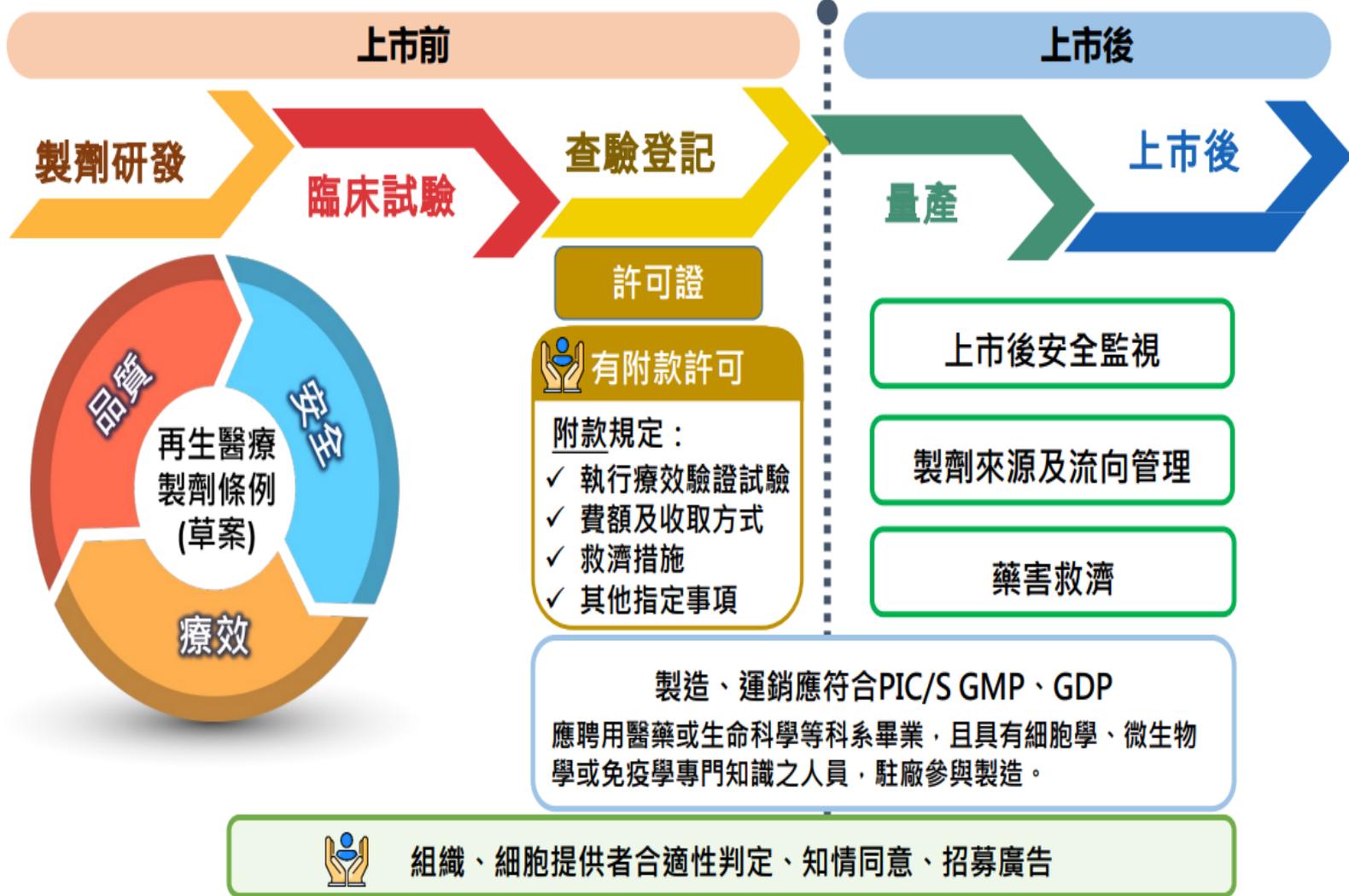
有附款許可

- ▶ 診治危及生命或嚴重失能之疾病
- ▶ 完成第二期臨床試驗，並經審查風險效益，具安全性及初步療效者
- ▶ 經再生醫療審議會之審議
- ▶ 有效期間不超過五年，須履行附款義務
- ❌ 期滿不得展延





強化全生命週期管理，促進產業發展





藥師公會全聯會針對再生醫療 製劑條例草案發出四大聲明:

1. 再生醫療製劑是藥品，沒有模糊空間。
2. 再生醫療製劑由藥師進行調劑、監製乃捍衛國民健康之必要。
3. 審議委員會應明定納入醫學、藥學、法律倫理等專家組成。
4. 為遵循"風險分層、嚴謹規管"原則排除藥證申請應增加"需經專門委員會審議"之程序。





細胞治療問題與挑戰

- ◎ 細胞產品複雜性高，無標準規格，品管難度高，自動化生產可提升品質，但仍待技術發展。
- ◎ 細胞產品運送保存技術仍需加強精進。
- ◎ 細胞產品生產成本高，目前極少數公司建立工業化生產流程。
- ◎ 細胞產品售價高
- ◎ 市場普及性尚未建立





細胞治療審查重點與考量

@ 製程與管控(CMC)

- * Quality and Safety
- * Cell source, Cell banks, Quality Control Testing

@ 非臨床試驗

- * Pharm / Tox data
- * to support clinical trial design

@ 臨床 (DSMB Review Meeting)

- * Safety and Ethical, Efficacy
- Description of Benefits / Risk

@ to subjects ~~ Quality, Safety and Efficacy of cell product for human use.





細胞治療審查重點與考量

- ◎ 產品的製造與特性資料(細胞製程與管控;CMC)
- ◎ 製造原料 (Source Control)
 - 細胞(自體或異體細胞、細胞庫)、試劑、賦形劑、儀器設備~(產品檢驗成績書/COA)
- 產品的製程與製程管控(Manufacturing and In Process Control)
 - 應詳述產品的製造程序
 - 細胞之製備程序
 - 最終配方





New Drug Life Cycle Management(GXP)

- ◎ GLP+ GTP+ GCP+ IRB+ GMP~ CPU,CPC
- ◎ + ADR(Adverse Drug Reactions)
- ◎ + GPVP(Good pharmacovigilance practices優良上市後安全監控)
- ◎ + GDP(Distribution)
- ◎ + GPP(優良藥事作業Pharmacy)
- ◎ +REMS/RMP(Risk Evaluation and Mitigation strategy/risk management plan ; 風險管理計畫)





◎ Cell therapy, Regenerative medicine, 從研究到商業化，唯一途徑就是臨床試驗的實務推動，沒有跳躍，唯有走進IND clinical trials到NDA。包括法規，文件CMC，treatment protocol審查，資金，技術，國內外產業進程資訊。

◎ 細胞治療之特管法似乎面臨瓶頸，注入太多行政程序？多頭馬車？衛福部，食藥署TFDA，醫事司，臨床公會，產業界，意見整合困難及執行面的負面問題(成本，利潤，收費，訂價，保險，理賠，退費，療效，醫糾，退場機制)尚待解決？





細胞治療特管法

- ◎ 細胞治療之特管法(應包括技術/檢驗/醫材之unmet medical needs範圍之使用)說明會(TMU20180725)~
- ◎ 著墨在CMC+GTP之基本查核，針對自體(Auto)細胞應用在癌症免疫及再生醫療之領域，但尚待擬妥共識：
- ◎ 收費辦法/成本利潤計價/細胞質量核可標準/SAE之救濟措施/療效評估統計/醫糾防治/退場機制/產品COA/使用仿單規格/細胞培養液/Growth Factors / Conditional Media安全使用規範/保險給付保障/醫師病人廠商之信任/送件審查之文件時效規則~
- ◎ 好戲開鑼但問題才開始，有賴於做中學，且戰且走，趕進度超車，營造生醫產業之下一波國際化競爭力。⁴⁶





再生醫療製劑管理條例

◎細胞之製備程序,檢測,作用機制(MOA),劑量,交付,保管?

◎Are we ready ?





醫療生物科技

- ◎ 生物科技對於**保健及醫療**的應用很廣，包括疾病的**診斷和治療**，開發新的**醫療藥物**：
 - ◎ 以**蛋白質結構**解析數據，對於功能性區域(domain)來開發相對應的抑制劑(如：酵素抑制劑)
 - ◎ 利用**微陣列核酸晶片**，或是蛋白質晶片，尋找致病基因
 - ◎ 利用**抗體技術**，將毒素送入具有特殊標記的癌細胞
 - ◎ 利用**基因轉殖**技術，進行基因治療等
 - ◎ 再生醫學領域：**幹細胞治療**、人工臟器、神經修復





生醫產業的未來趨勢

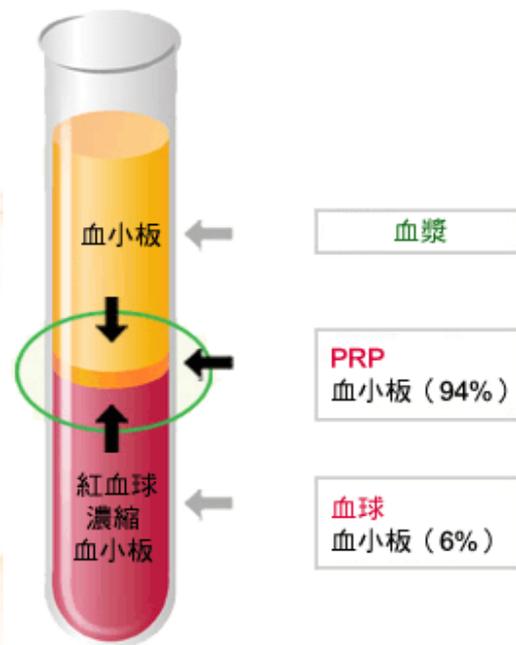
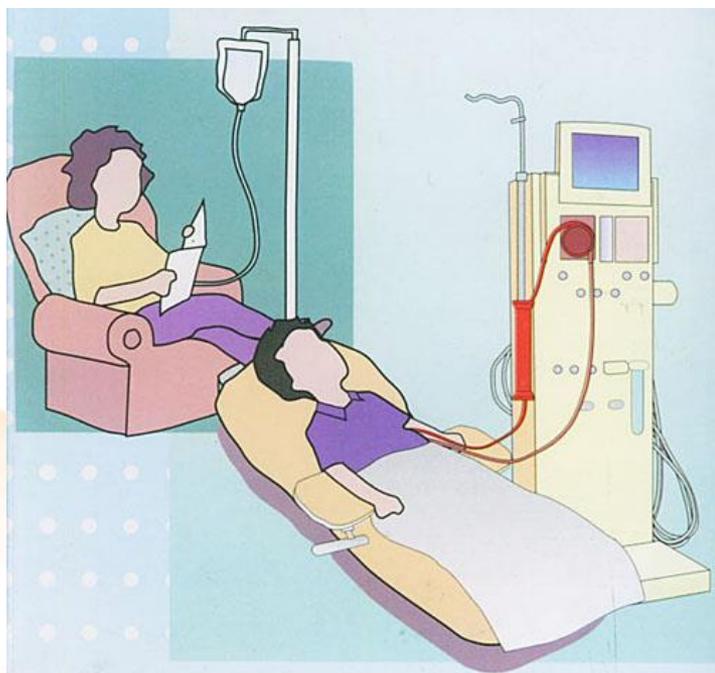
- ◎ 再生醫學
- ◎ 組織工程
- ◎ 細胞治療
- ◎ 抗衰老治療
- ◎ 預防保健
- ◎ 美容瘦身



真假干细胞？

◎ 抽血、周边血 (血液净化)

◎ 血浆血小板 (Platelet Rich Plasma, PRP)



真假干细胞？

◎植物干细胞？苹果、肉桂、天山雪莲

◎植物根尖芽顶细胞萃取物？
(Apical meristem culture extract)

西班牙 CARMARA 肉桂干细胞 紧緻再生療程



肉桂 Cinnamon
名貴中藥材，驅風、活血祛瘀、散寒發汗，
通經脈，促進血液循環。

幹細胞 Stem Cell
具有自我修補功能，分泌大量生長素及細胞因子，
能保護真皮膚的纖維細胞，避免遭受自由基及紫外
線破壞，更能阻止黑色素形成，達至美白效果。



真假干细胞？

◎ 乌克兰胚胎干细胞

◎ 美国国家卫生研究院网站上说明 ~~ tests that are used to identify embryonic stem cells:

1. Manipulating cells to differentiate into cell types from three germ layers. ~~ 诱导细胞分化成源自於三个不同胚层的细胞
2. Injecting cells into mouse to test for the formation of teratoma. 将细胞注射於老鼠体内让它**形成畸胎瘤**



幹細胞問與答

◎ 抽血可否得到幹細胞？

◎ 不能！正常血液中沒有幹細胞。

◎ 抽脂分解、離心、回輸可否得到幹細胞？

◎ 回輸的都不是幹細胞，幹細胞僅佔1/1,000,000

◎ 如何取得幹細胞？

◎ 必須在高質量的無塵室環境下透過：分離、純化、擴增培養、細胞鑑定、功能鑑定、質控檢測





幹細胞問與答

◎ 間(充)質幹細胞是萬靈丹嗎？

- ◎ 不是！間充質幹細胞並非什麼都能治療，但目前臨床研究治療中的疾病多於50種，涵蓋現代文明的許多重大疾病與美容應用，包括心肌梗塞、糖尿病、肝病、中風、免疫疾病、關節退化。

◎ 間(充)質幹細胞可以異體使用嗎？

- ◎ 可以！間(充)質幹細胞免疫調節功能，是唯一科學與臨床證實可以無須比對、異體使用的幹細胞，不會引起任何過敏反應或副作用。

◎ 幹細胞可以治療癌症嗎？

- ◎ 不能！幹細胞功用是修復與再生，而非攻打、毒殺。





主要幹細胞種類

胚胎幹細胞/誘導式萬能細胞

- ◎ 分化能力強大，但於生物體內會形成畸胎瘤，法律明文禁止使用於人體

造血幹細胞

- ◎ 僅限於血液相關疾應用，需配對使用，無法體外大量工業化擴增培養

間質幹細胞

- ◎ 豐富的來源，如骨髓、脂肪組織、臍帶、牙髓等，得於體外大量培養復制，但特性不同



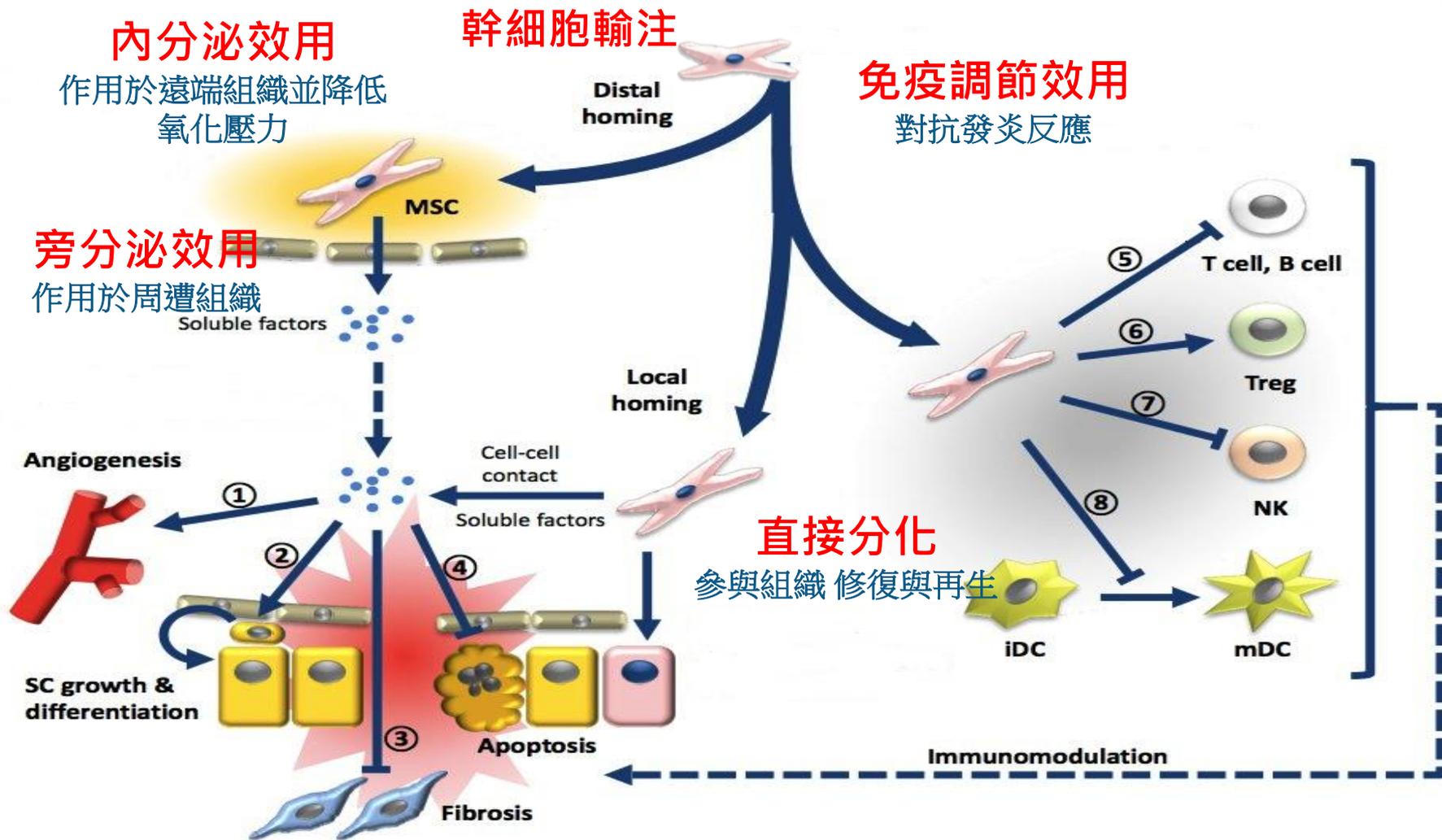
“ISCT” Criteria:

The Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy

1. MSC have to be plastic-adherent when maintained under standard culture conditions.
2. MSC must have the ability for **osteogenic, adipogenic, and chondrogenic** differentiation.
3. MSC must express **CD73, CD90, and CD105**.
4. MSC must lack expression of the **hematopoietic lineage markers** c-kit, CD14, CD11b, CD34, CD45, CD19, CD79 , and **human leukocyte antigen (HLA)-DR**



間質幹細胞作用機轉





間葉幹細胞異體移植之優點

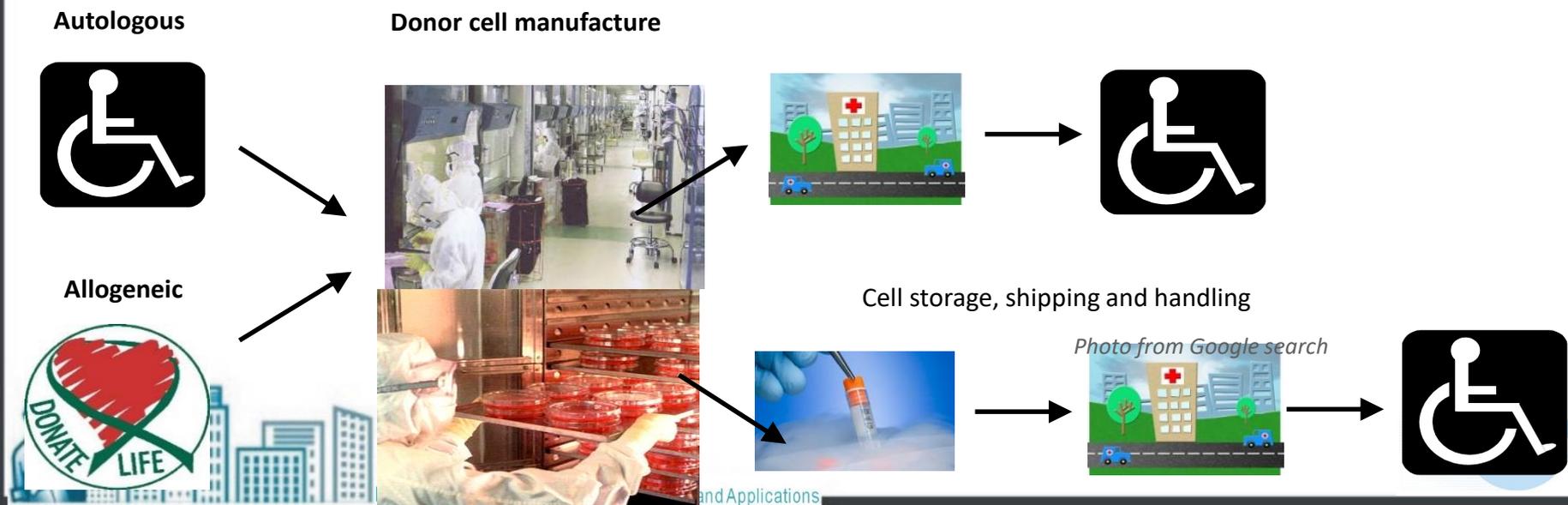
- ◎ 不需量身訂做：每個人不需抽取骨髓
- ◎ 一個有效且通用的細胞：老年人間葉幹細胞之數目及效用都大幅偏低
- ◎ 量產細胞：治療多數病人及多種疾病
- ◎ 降低成本：多數人分擔一個來源細胞的費用
- ◎ 儲架商品：符合急診需求，如心肌梗塞
- ◎ 商業模式：產業導向





Cellular Product (Vision 2025)

- Cell product (biologics) is defined **by manufacturing process**
- Cell products and its service are constrained **by the regions** due to **stability properties** of cell products: **fragile, short shelf-life** and **temperature sensitive**
 - Cell manufacture
 - Cell storage, shipping and handling





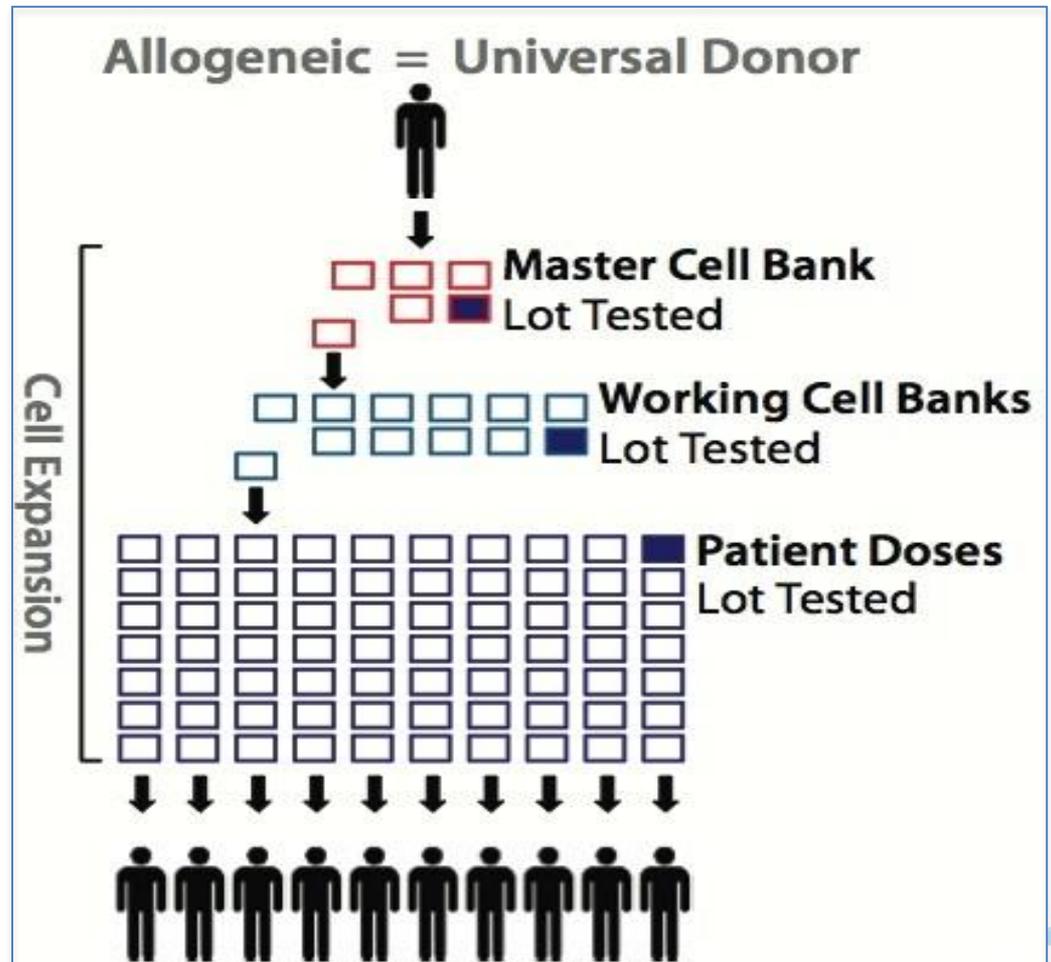
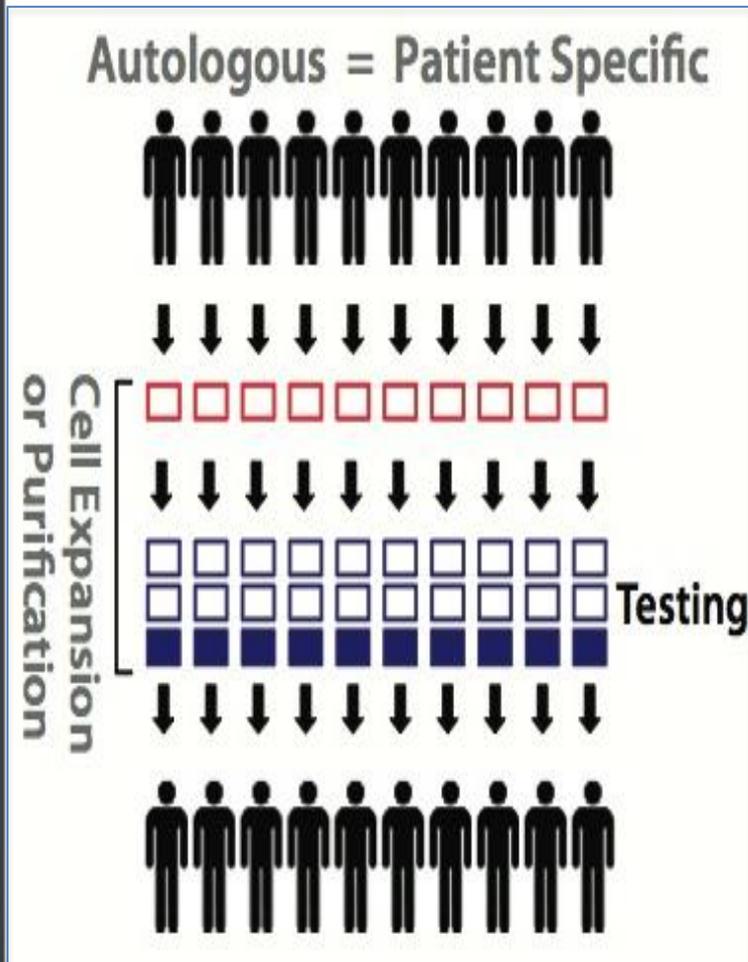
細胞治療審查重點與考量

- ◎ 產品的製造與特性資料(細胞製程與管控;CMC)
- ◎ 製造原料 (Source Control)
 - 細胞(自體或異體細胞、細胞庫)、試劑、賦形劑、儀器設備~(產品檢驗成績書/COA)
- 產品的製程與製程管控(Manufacturing and In Process Control)
 - 應詳述產品的製造程序
 - 細胞之製備程序
 - 最終配方



間質幹細胞製劑發展

細胞藥品發展模式



藥品上市前查驗登記審查要項

審查要項	新藥	學名藥
安全性 有效性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 藥理/毒理試驗(GLP) ■ 藥動/藥效試驗 ■ 臨床試驗(GCP) 	<p>學名藥可視為新藥發展中之配方、製程製造廠改變</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 以生體相等性試驗 (bioequivalence, BE) 取代非臨床及臨床試驗
品質	<ul style="list-style-type: none"> ■ 化學製造管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC) ■ cGMP, PIC/S 	
仿單	<ul style="list-style-type: none"> ■ Labeling (direction of use) 	





PI + CoPI Collaboration

CRO Partnership Management

1. Initial proposal & quotation
2. Medical writing , Document submission.
3. Protocol design
4. SIV, PI interaction, education.
5. Patients selection; MV implementation.
6. Protocol amendment.
7. Patients/Subject progress
8. CRC job instructions
9. CRF accuracy ,effectiveness
10. GCP inspection.

- 1.Patient Recruit
2. Protocol Implementation
3. Treatment
4. Efficacy End Point
- 5.Monitor Visit

CRC Job Performance

1. Clinical environment.
2. Personal style.
3. Interaction with PI/CoPI.
4. Patients communication.
5. Working attitude.
6. Patient recruiting skills.
7. Sponsor Objective.
8. OPD follow up.
9. CRF accuracy, effectiveness
- 10.GCP inspection



小辭典 外泌體

外泌體是各種活細胞的分泌物，早期功能未明時，科學家以為這個比頭髮還細好幾十倍的小囊泡只是廢棄物；之後重磅發現，裡頭含有DNA、RNA、蛋白質等活性物質，更是細胞跟細胞間傳遞訊息的媒介，到2013年由美、德3位學者拿下諾貝爾醫學獎，各國開始如火如荼地投入，目前多為癌症診斷，也有癌症用藥與罕見新藥等開發。因其為天然物質，生物相容性高且製備相對方便，成了細胞治療新藥熱門選題。



MSC間充幹細胞在再生醫療的应用

@** Mesenchymal stem cells (MSCs) have been at the forefront of regenerative medicine for many years.

@** **Exosomes released by these MSCs** are being investigated to determine if they can also serve as potential therapies in damaged organs, such as the myocardium after heart infarction, strokes, spinal cord injuries, retina diseases, and damaged livers.

@** MSC間充幹細胞在再生醫療的应用指日可待，但更進一步需找出 **Secretone, Exosomes的成份機轉** 其粹取合成 **蛋白藥** 的可現性，穩定性，及其作用劑量血中濃度，藥物動力学，藥物效益機制有待欧美大藥廠~人力物力財力才可能完成。





Exosomes胞外泌體

@Exosomes (胞外泌體) 大小約為30-100nm 直徑，內含複雜生物分子，包括**氨基酸**、**蛋白質**、**核酸** (mRNAs, microRNAs, DNAs等)、及許多細胞代謝產物等。

@exosomes不僅在組織內，也可進入到**血液中**進行**長距離的運輸**，來達到**細胞組織間系統性溝通和訊息轉移**的功能。

近年來，癌症exosomes被發掘俱有**重要腫瘤進程**的角色，特別在**癌症轉移時對於免疫發炎反應**、**前轉移微環境 (pre-metastatic niche)**、**癌症轉移趨性 (organotropism)** 等扮演**關鍵性的角色**。





Exosomes 外泌體的研究方向

已知外泌體有多種生物學功能，包括參與**免疫反應**和**抗原提呈**，尤其是作為囊泡可以在細胞間運輸**蛋白**、**病毒**、**脂質**和**RNA**，作為重要的細胞間物質和信息交流的工具：

外泌體通過在細胞間傳遞基因和蛋白信號，調節腫瘤的微環境，從而導致癌細胞的**凋亡**、**分化**、**血管生成**和**轉移**；

隨著外泌體研究的深入，已證實外泌體調控的細胞間信息交流過程也**廣泛參與**心腦血管系統、神經系統的生理及病理過程。

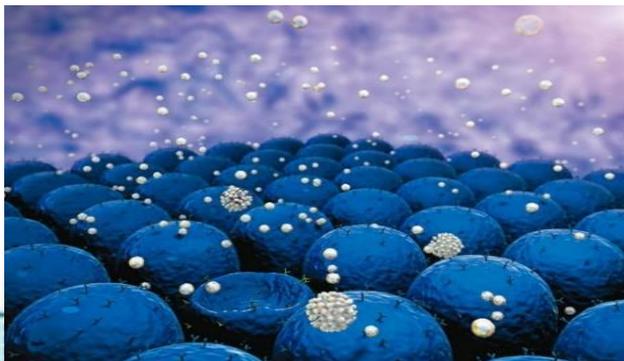




外泌體(exosomes)的醫療時代

產業應用趨勢與市場潛力

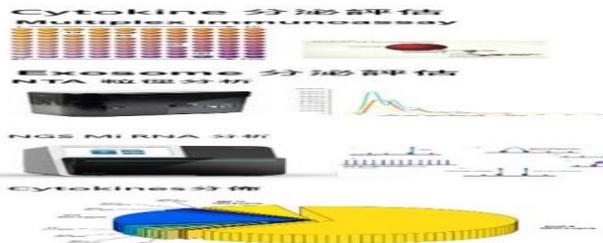
◎ 外泌體 (exosomes) 是真核細胞分泌到胞外環境的細胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)。外泌體的外層為雙層脂質膜，內含核酸、蛋白質、醣類、脂質等多重訊號因子，由於不同細胞來源的外泌體訊號因子可反應其來源細胞的特異性，因此成為疾病檢測與治療的新型生物標誌 (biomarker)





外泌體(Exosome)是近來非常熱門的應用主題，我們已經建立相關的分離純化及跨界檢測技術，包括：

- 外泌體(Exosome)分離純化
- 外泌體(Exosome)特定標記(Marker)檢測
- 顆粒大小物理性檢測 (粒徑儀NTA)
- 細胞素Cytokine檢測 (Multiplex Immunoassay)
- 蛋白體 Proteomics檢測 (LC/MS/MS)
- 微小片段RNA Mi-RNA檢測 (NGS)





認識外泌體 (Exosome)

1. 外泌體的療法皆處於**臨床前或早期臨床**階段有關。
2. 目前的**確效方式**有限，因此，缺少規範的**分離和純化**方法、**確定最佳配方**、**獲得起始細胞系**、**培養基**、**基因編輯**和**貨物裝載**、**功能分析**及**GMP等級**的**專業製造服務**可能都是**挑戰**。





再生醫療製劑管理條例

◎細胞之製備程序,檢測,作用機制(MOA),劑量,交付,保管?

◎Are we ready ?





Thank You For Your Attention

Line: wtchen3

Wtchen.tb@gmail.com



感恩

