

# 我國再生醫療製劑管理及發展

吳明美

藥品組 副組長

108年8月4日



衛 生 福 利 部  
食 品 藥 物 管 理 署  
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

# 吳明美

現職 食品藥物管理署 藥品組 副組長

## 學歷

- 高雄醫學院藥學士
- 輔仁大學法律學士
- 陽明大學醫務管理碩士
- 輔仁大學法律碩士

## 經歷

- 林口長庚醫院藥師
- 管制藥品管理局技士
- 國民健康局專員
- 食品藥物管理署秘書、科長、專門委員

## 獲獎

- 新北市優秀青年
- 新北市議會青年楷模獎座
- 「歐盟國家專家專業訓練」受訓優良證明
- 長庚醫院王永慶董事長「勳勞卓著」獎牌
- 長庚醫院「優良從業人員」

## 專訪

- 商周 106.8.17出刊
- 食藥稽查戰隊希望台灣更好--熱血青年第一站 入公門捍衛食藥安全

<https://www.businessweekly.com.tw/article.aspx?id=32936&type=Indep>








衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration



# 大綱

---

-  國際再生醫療製劑法規管理趨勢
  -  我國再生醫療製劑管理沿革及現行法規架構
  -  我國再生醫療製劑發展現況
  -  藥師在再生醫療製劑臨床應用中之角色
- 

# 再生醫療製劑

## Regenerative Medicinal Products (RMP)

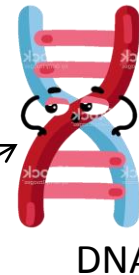
細胞治療、基因治療、組織工程產品、相關複合性產品

- 美國
  - Human cells, tissues and cellular and tissues-based products (**HCT/Ps**)
  - Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT)
- 歐洲
  - Advanced therapy medicinal product (**ATMP**)
- 日本
  - Regenerative medicine
- 韓國
  - Cell and gene therapy products (**Biologics**)
  - Tissue engineered products (Biologics or Medical Device)
- 台灣
  - 人類細胞及基因治療產品
  - 再生醫療製劑 (草案立法中)



# 再生醫療的潛能

傳統化學或生物藥品無法治癒的疾病



## 基因治療

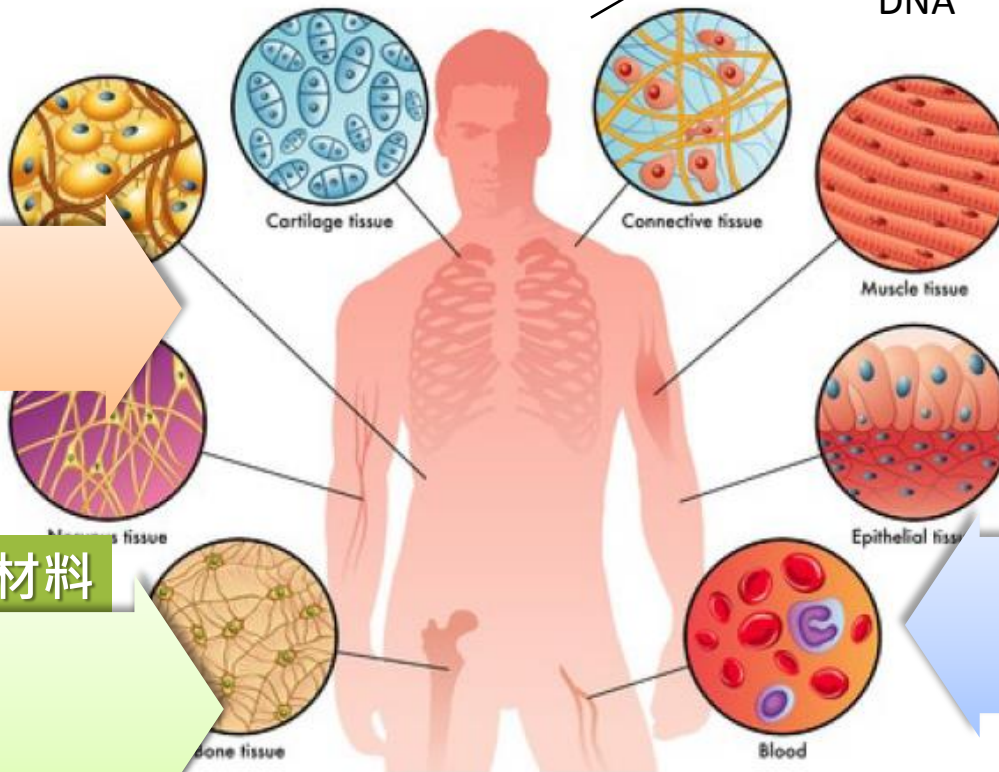
- 基因療法

## 細胞治療

- 幹細胞療法
- 免疫細胞療法

## 組織工程生物材料

- 敷料
- 骨填料
- 關節注射劑



## 基因修飾之細胞治療

- CAR-T細胞療法
- TCR細胞療法



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration



# 再生醫療應用疾病治療之態樣

風險程度

高

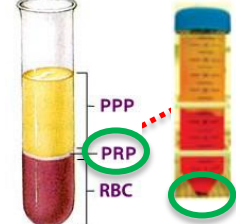
低

同源使用程度

操作程度

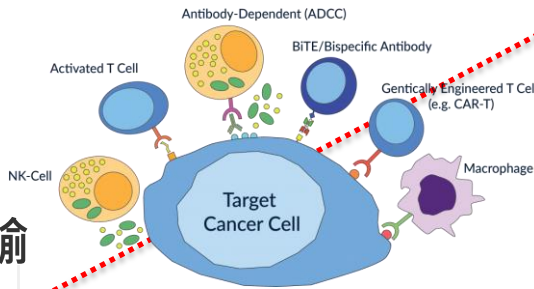
PRP

SVF

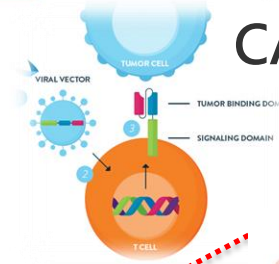


周邊血幹細胞回輸

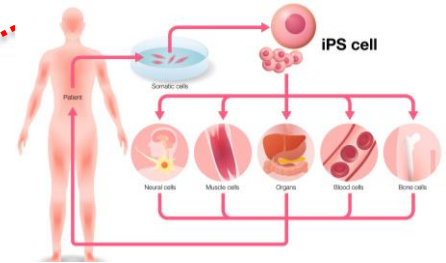
免疫細胞療法



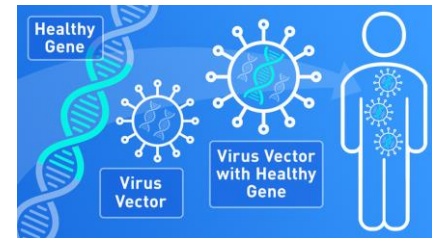
CAR-T治療



iPSC細胞治療



基因治療



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

# 國際細胞及基因治療產品上市情況

## 歐盟 (10)

- Chondrocelect (2009)
- MACI (2012)
- Glybera (2013)
- Provenge, DC (2013)
- Holoclar (2015)
- Imlygic, T-Vec (2015)
- Strimvelis (2016)
- Zalmoxis (2016)
- Spherox (2017)
- Alofisel (2018)

## 韓國 (16)

- Chondron (2001)
- Holoderm (2002)
- Kaloderm (2005)
- Keraheal (2006)
- CreaVax-RCC (2007)
- Immuncell-LC (2007)
- RMS Ossron (2009)
- QueenCell (2010)
- CureSkin (2011)
- Hearticellgram-AMI (2011)
- Cartistem, MSC (2012)
- Cupistem (2012)
- Neuronata-R (2014)
- Keraheal-allo (2015)
- Rosmir (2017)
- Invossa-K (2017)

## 日本 (4)

- JACE (2007)
- JACC (2012)
- TEMCELL, MSC (2015)
- HeartSheet (2015)

## 加拿大 (1)

- Prochymal, MSC (2012)

## 美國 (15)

- Carticel (1997)
- Provenge, DC (2010)
- Laviv, fibrocell (2011)
- Hemacord (2011)
- Gintuit (2012)
- HPC, Cord Blood (2012)
- HPC, Cord Blood (2013)
- Ducord (2012)
- Allocord (2013)
- Imlygic, T-Vec (2015)
- Clevecord (2016)
- MACI (2016)
- Kymriah (CAR-T) (2017)
- Luxturna (2017)
- Yescarta (CAR-T) (2017)

## 新加坡 (3)

- Chondrotransplant
- ReCell/CellSpray
- Cartogen

## 澳洲 (2)

- ReCell/CellSpray
- Cartogen

## 紐西蘭 (2)

- Prochymal, MSC
- ReCell/CellSpray

In black: autologous





In green: allogeneic

In orange: gene therapy



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

# 國際再生醫療管理方式比較

國家	日本 		韓國 	美國 		歐盟 	
特色	雙法雙軌(產品+技術)管理		以產品(藥品)管理為主，但設定例外情況。				
權責單位	厚生労働省 醫政局 (MHLW)	厚生労働省 醫藥食品局 (PMDA)	食品藥品安全部 (MFDS)	美國食品藥物管理局 (US FDA)		歐洲藥物管理局 (EMA)	
法源	再生醫療等安全性確保法	藥品醫療機器法 (藥機法)	藥事法	公共衛生服務法 (PHS Act)	21世紀醫療法 (21 Century Cures Act)	• 2004/23/EC號指令 • 1394/2007號規則	
管理方式	• 自由診療(醫療技術) • 臨床研究	再生醫學製品	生物藥品	人類細胞組織物 (HCT/Ps)-依風險分類	再生醫學認定及加速核准(RMAT)	先進治療產品(ATMP)	
說明	<ul style="list-style-type: none"><li>依風險分級管理，制定各管理規範及程(Class 1,2,3)。</li><li>醫療機構可以委外部企業操作細胞培養加工。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>須執行臨床試驗(IND)、查驗登記申請(NDA)。</li><li>建立「有條件期限許可」。7年內完成療效確認性臨床試驗。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>須執行臨床試驗(IND)、查驗登記申請(NDA)。</li></ul>	PHS 361 <ul style="list-style-type: none"><li>最小操作</li><li>同源使用</li><li>不與其他物質併用</li><li>不產生系統性作用</li><li>例如硬骨、軟骨、眼角膜等組織物</li></ul>	PHS 351 <ul style="list-style-type: none"><li>非361者</li><li>須申請臨床試驗(IND)或查驗登記(BLA)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>制定再生醫學先進療法認定機制及審查規範。</li><li>協助加速研發再生醫學治療。</li></ul>	細胞處理為連續操作者(substantial manipulation)由EMA審查，其餘由各國家管理。
例外情況	無	無	<ul style="list-style-type: none"><li>醫院執行最小操作屬醫療法管理範疇。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>取自特定個人後，經由同一外科手術而使用於同一個人。</li></ul>	排除PHS361產品。	Hospital exemption 非常態製造、符合品質標準、在同一國內使用、由醫院特定醫生負責。	
名詞使用	再生醫療等製品 (包含細胞治療及基因治療產品)		N/A	Regenerative Medicine Advanced Therapy · RMAT		Advanced Therapy Medicinal Product · ATMPs	



# 日本再生醫療雙軌管理



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

↓ 醫政局

醫療機構

自由診療

如癌症免疫療法、  
脂肪幹細胞豐胸



學術研究

如學術用臨床試驗



The Act on the Safety of  
Regenerative Medicine (Safety Act)

- 有關細胞培養加工，醫療機構可以委外部企業。
- 為確保再生醫療**安全性**，依其風險分三級制定管理規範及程序。

再生医療を国民が迅速かつ  
安全に受けられるようにするための施策の  
総合的な推進に関する法律 (再生医療促進法)

為使民眾得**迅速且安全**地接受再生醫療之綜合政策

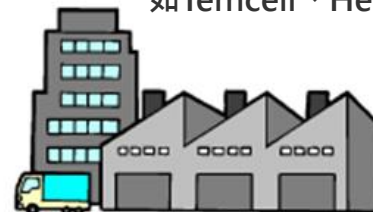
~2013.5.10



廠商

製造販賣產品

如Temcell、HeartSheet



The Act on Pharmaceuticals and  
Medical Devices (PMD Act)

- 為確保再生醫療**實用化**，依據再生醫療特性制定**有條件期限許可**。
- 強化病人說明與同意制度、使用對象紀錄保存、上市後安全監控。

迅速性

安全性

# 國內管理沿革

食藥署成立前(~99.1.1)

食藥署成立後(99.1.1~)



醫療技術

## 細胞治療人體試驗

- 細胞治療由前衛生署醫事處以**新醫療技術**列管
- 經過人體試驗，確認安全及療效無虞得申請為**常規醫療**，如人類臍帶血治療地中海貧血

例如: PRP、SVF、臍帶血移植...等

## 細胞治療產品臨床試驗

- 細胞治療產品臨床試驗於2010年轉由食品藥物管理署管理
- 改以**產品**方式列管



產品

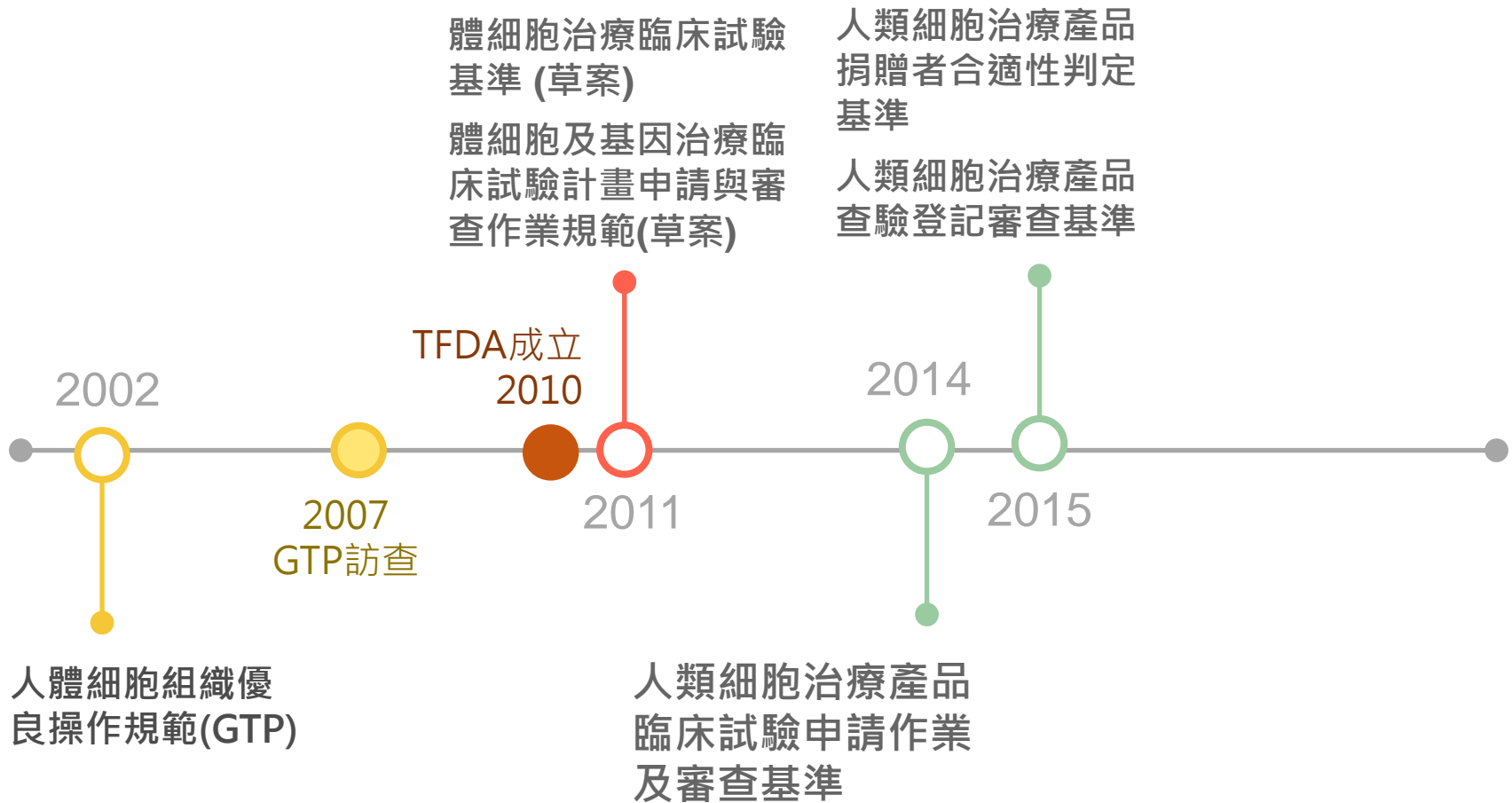
例如: Cell sheet、CAR-T 等

區分醫療風險程度  
醫療技術及治療產品雙軌管理



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

# 細胞治療法規管理沿革



# 台灣首度應用細胞治療產品的經驗



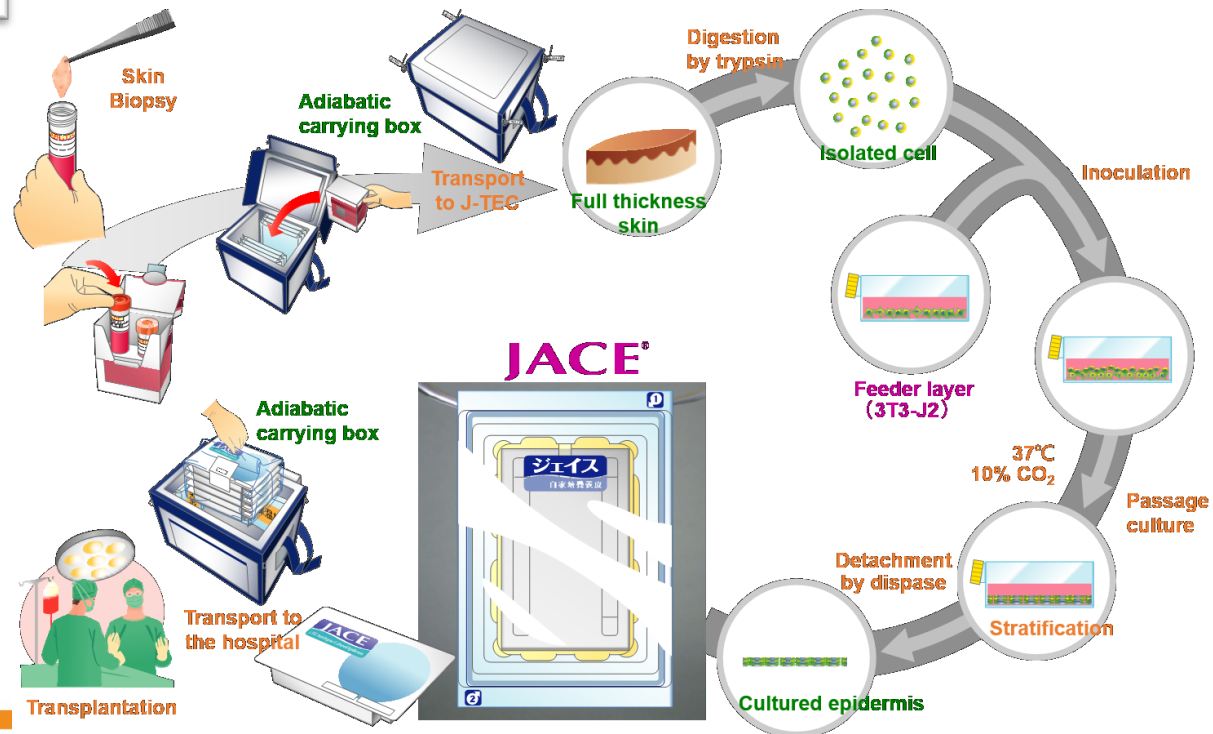
八仙塵暴事件 (2015.6.27)

Burn injured: 484  
Burn surface > 40%: over 200  
Burn surface > 80%: 24  
Deceased: 15



*First clinical use of cell  
therapy product in Taiwan*

JACE ( autologous cultured  
epidermis )



# 來自危急病患的需要



- 國發會公共政策網路參與平台 (<http://join.gov.tw>).

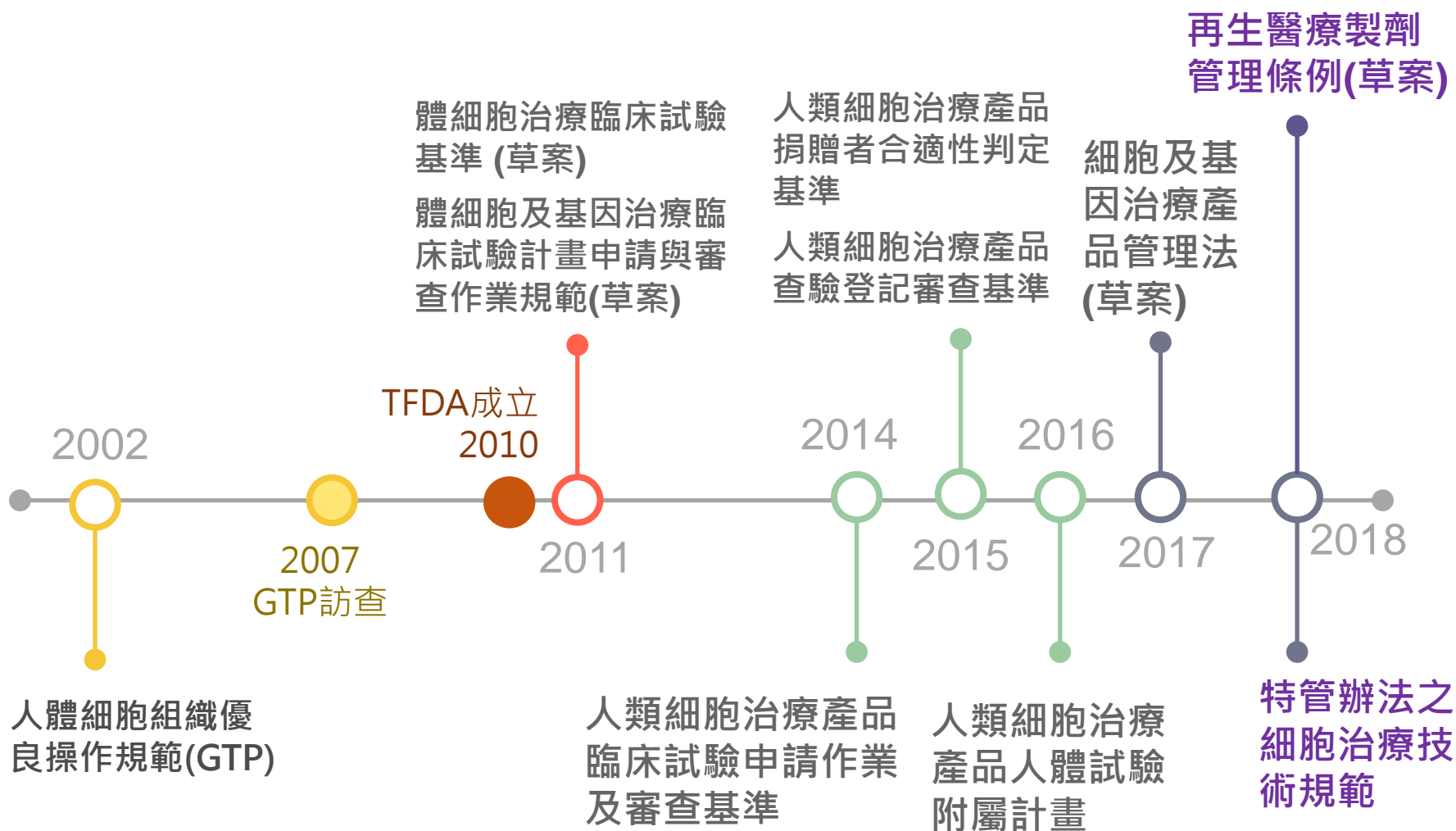
## 國發會平台聯署成功首例 (2015.9.24)

- 提案者: **Caspar Wang** (末期鼻咽癌患者)
- 提案: 讓癌症免疫細胞療法的修法法案，在2015年12月前送日立法院以及加速癌症新藥的引進速度
- 一個月內獲得超過5000人附議而立案





# 細胞治療法規管理沿革



# 技術與產品雙軌管理

細胞治療技術  
(自體為主)



## 醫療技術

醫療機構提出申請

客製化

製程管控-GTP標準

開放6項細胞治療技術

特定醫療技術檢查檢驗  
醫療儀器施行或使用  
管理辦法 (特管辦法)

### 醫療機構



如：自體免疫細胞治療癌症病人、自體軟骨細胞移植用於膝關節軟骨缺損等

細胞治療產品  
基因治療產品  
組織工程產品  
複合性產品



## 製劑

藥商提出申請

商品化

製程管控- GTP、GMP

取得製劑許可證可販售

### 藥商



如：八仙塵爆專案進口細胞治療產品JACE

藥事法相關規定

再生醫療製劑管理條例(草案)



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

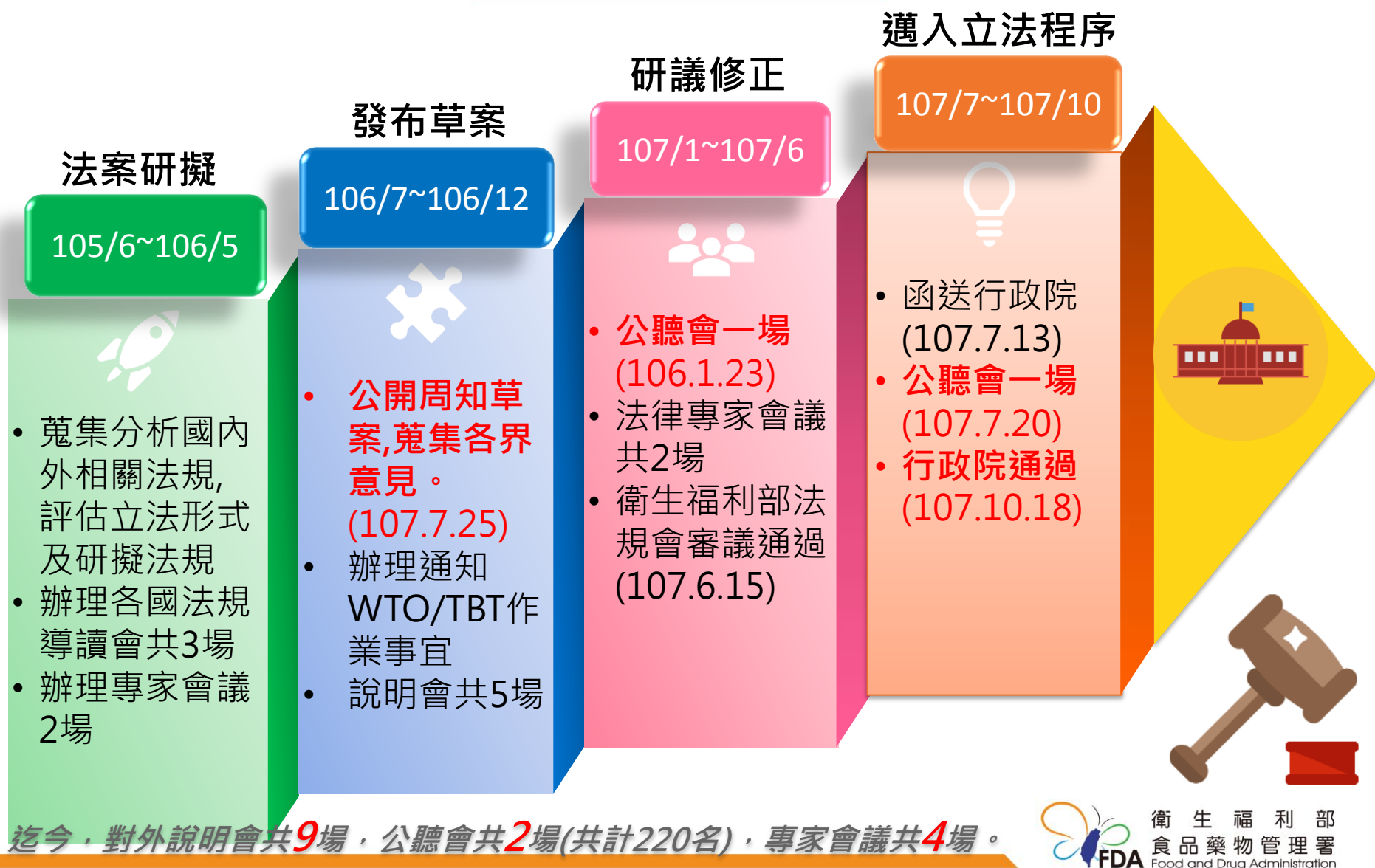
# 特管辦法已開放之細胞治療技術及適應症列表

項目	適應症
自體CD34+ selection周邊血幹細胞移植	<ul style="list-style-type: none"> <li>●血液惡性腫瘤 ( hematological malignancies )                             <ul style="list-style-type: none"> <li>•白血病 ( 不包括慢性骨髓白血病之慢性期 )</li> <li>•淋巴瘤</li> <li>•多發性骨髓瘤</li> </ul> </li> <li>●慢性缺血性腦中風</li> <li>●嚴重下肢缺血症</li> </ul>
自體免疫細胞治療 ( 包括CIK、NK、DC、DC-CIK、TIL、gamma-delta T之adoptive T細胞輸入療法 )	<ul style="list-style-type: none"> <li>●血液惡性腫瘤 ( hematological malignancies ) 經標準治療無效</li> <li>●第一至第三期實體癌 ( solid tumor )，經標準治療無效</li> <li>●實體癌第四期</li> </ul>
自體脂肪幹細胞移植	<ul style="list-style-type: none"> <li>●慢性或滿六週未癒合之困難傷口</li> <li>●占總體表面積百分之二十 ( 含 ) 以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損</li> <li>●皮下及軟組織缺損</li> <li>●退化性關節炎及膝關節軟骨缺損</li> <li>●其他表面性微創技術之合併或輔助療法</li> </ul>
自體纖維母細胞移植	<ul style="list-style-type: none"> <li>●皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復</li> <li>●皮下及軟組織缺損</li> <li>●其他表面性微創技術之合併或輔助療法</li> </ul>
自體骨髓間質幹細胞 ( bone marrow mesenchymal stem cell ) 移植	<ul style="list-style-type: none"> <li>●退化性關節炎及膝關節軟骨缺損</li> <li>●慢性缺血性腦中風</li> <li>●脊髓損傷</li> </ul>
自體軟骨細胞移植	膝關節軟骨缺損

- 國外已施行、**風險性低**，或已於國內實施人體試驗累積達一定個案數，**安全性可確定、成效可預期**之之6項**自體細胞治療項目**
- 非表列之細胞治療欲申請為醫療技術，須提出臨床試驗資料



# 再生醫療製劑管理條例立法重要歷程



# 再生醫療製劑管理條例(草案)共20條

## 總則



立法目的、主管機關  
管理範疇、諮議會、  
製造及販賣業者

查驗登記、變更登  
記、許可證展延

查驗登記



## 有附款 許可



有附款許可、附款內  
容及其相關規範

合適性判定、書面  
同意、製造及運銷  
規定

製造販賣



## 上市後管理



安全監視、建立來  
源及流向資料

招募廣告、藥害救濟、  
行政處罰、施行日期

其他



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration



# 再生醫療製劑管理條例重要子法規

## 捐贈者知情同意辦法

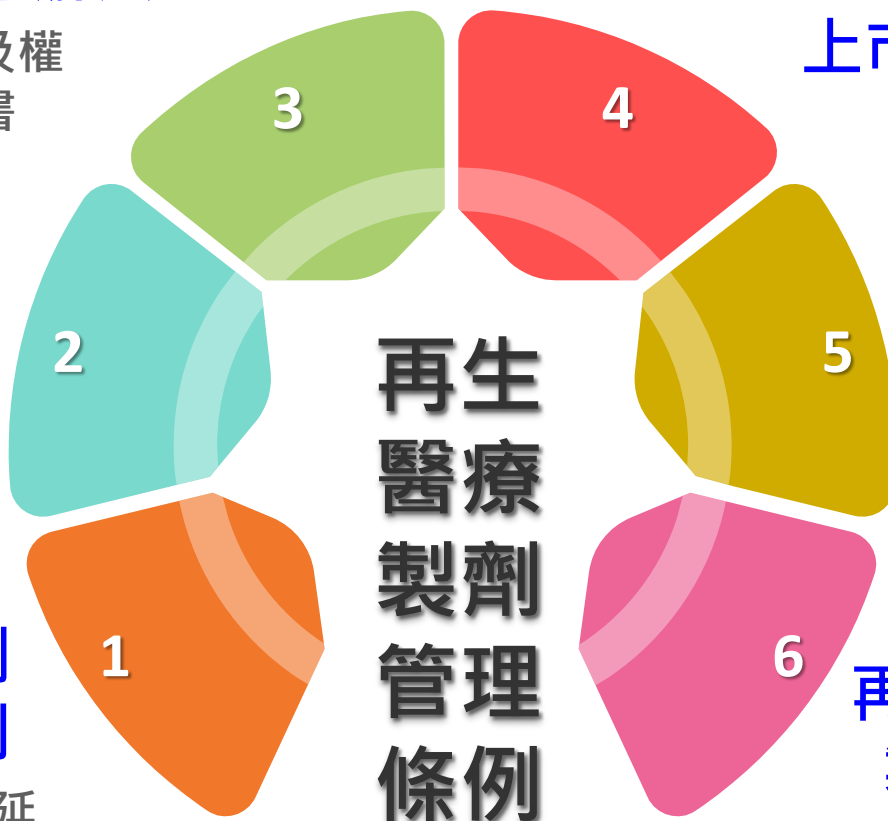
清楚告知所涉風險及權利義務並取得同意書

## 捐贈者合適性判定辦法

確保細胞或組織無疾病傳染、擴散等風險性

## 再生醫療製劑查驗登記準則

查驗登記、變更及展延等相關審查程序規定



## 再生醫療製劑上市後安全監視辦法

加強上市後管理確認長期安全性

## 再生醫療製劑來源及流向管理辦法

業者及醫療機構建立來源及流向資料

## 再生醫療製劑優良製造及運銷準則

明定製造及運銷標準以確保品質



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

# 我國再生醫療管理架構劃

特管辦法

細胞  
治療技術

(第12條-附表三)

新細胞  
治療技術

臨床試驗

(第13條)

特定醫療技術  
(特管辦法)

安全性確定

再生醫學  
諮議會

安全性不確定

安全性確定  
且/或  
具初步療效

再生醫學  
諮議會

成效確認

解除定期評估  
/常規醫療

未能確效

持續評估

無效

停止技術許可

人體試驗  
附屬計畫

★  
安全及療效資料可能應用  
於查驗登記支持性資料。

再生醫  
療製劑

臨床前研發

臨床I期

臨床II期

臨床III期

查驗登記

許可證  
(產品上市)

藥事法相關規範

再生醫療製劑管理條例(草案)

查驗登記

有附款許可

治療危及生命或嚴重失能之  
疾病，基於臨床資料得以確  
保安全性及初步療效

備註：虛線部分研議中

限期5年

# 現行細胞及基因治療產品法規架構

## 法律

- 醫療法 (人體試驗)
- 藥事法 (臨床試驗/查驗登記)

## 命令

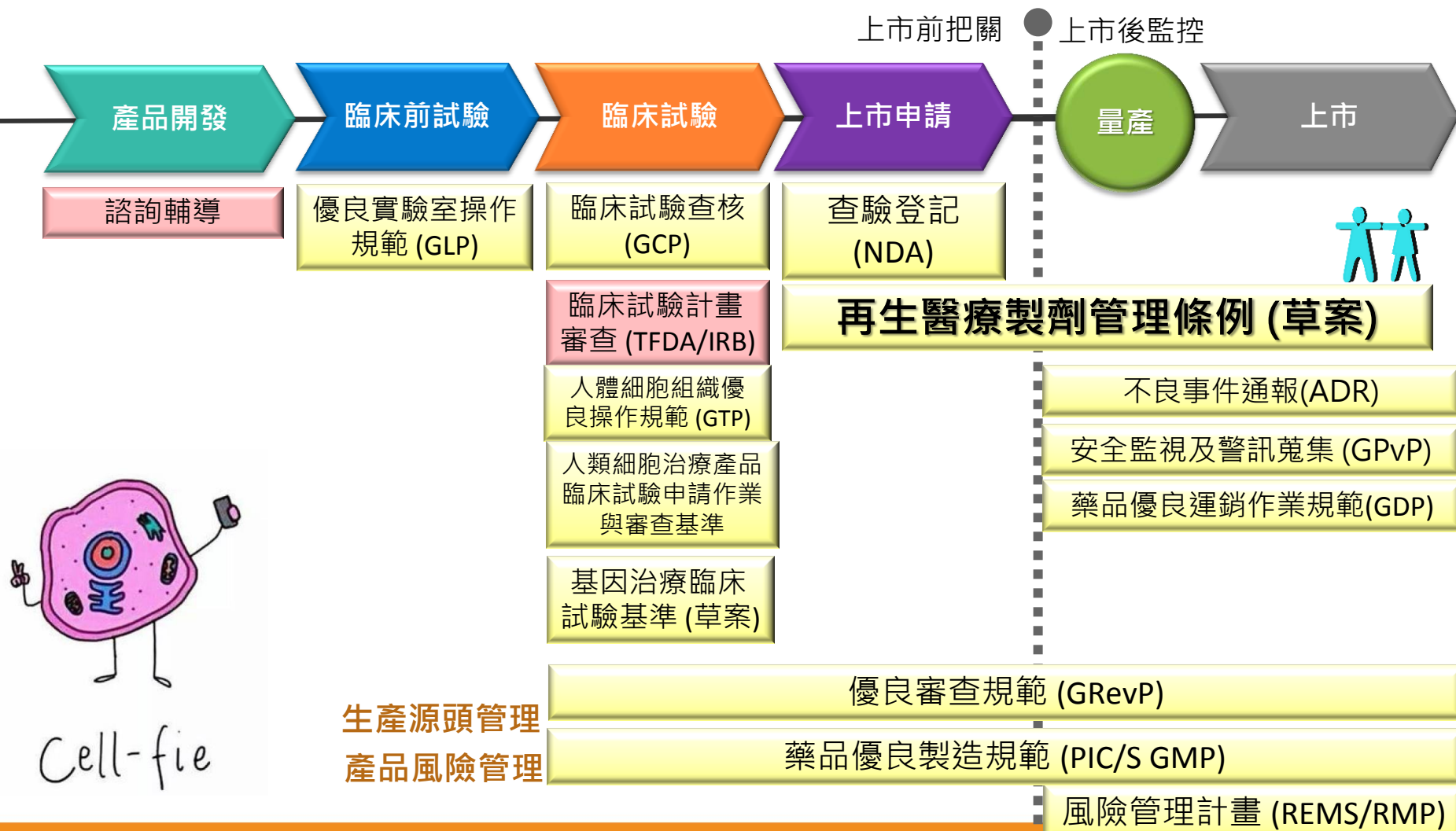
- 藥品查驗登記審查準則
- 藥品優良臨床試驗準則(GCP)
- 藥物優良製造準則之西藥藥品優良製造規範(GMP)
- 人體試驗管理辦法

## 行政規則

- 人體細胞組織優良操作規範(GTP)
- 人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準
- 人類細胞治療產品查驗登記審查基準
- 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準

# 再生醫療製劑全生命週期管理模式

管理邏輯基本同藥品

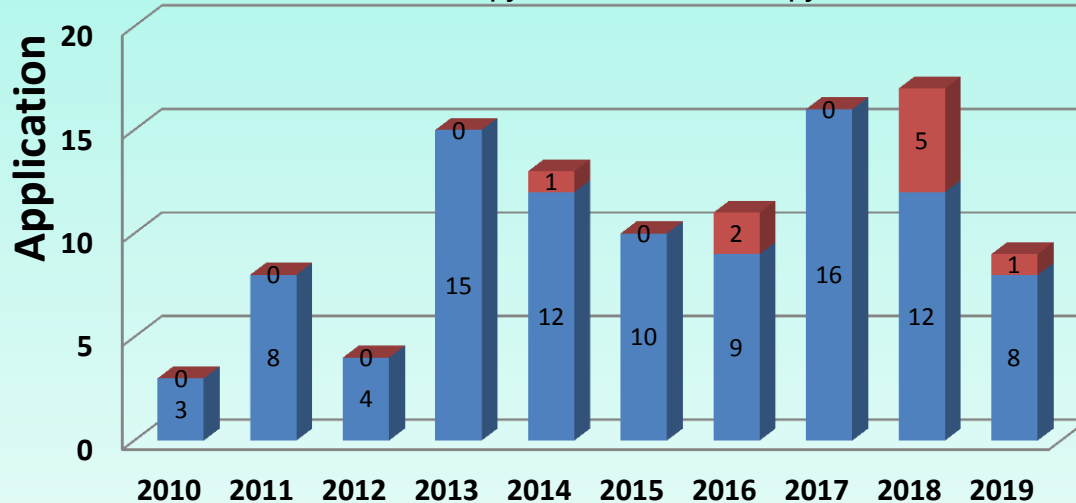


# 國內再生醫療製劑發展現況

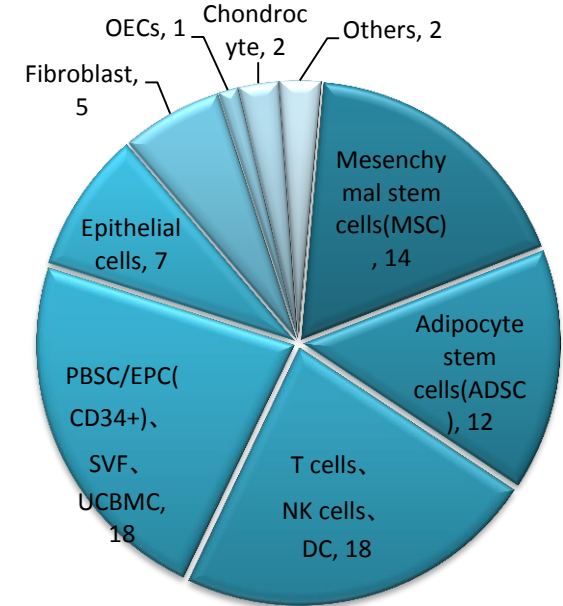
Cell/ Gene therapy IND Statistics

(2010~2019.7)

■ Cell therapy ■ Gene therapy



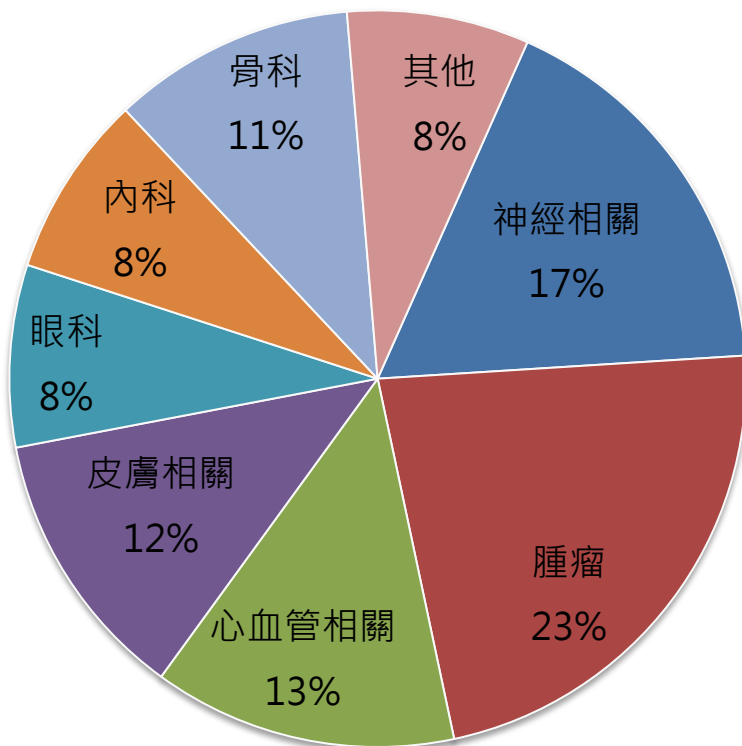
Cell types (case number)



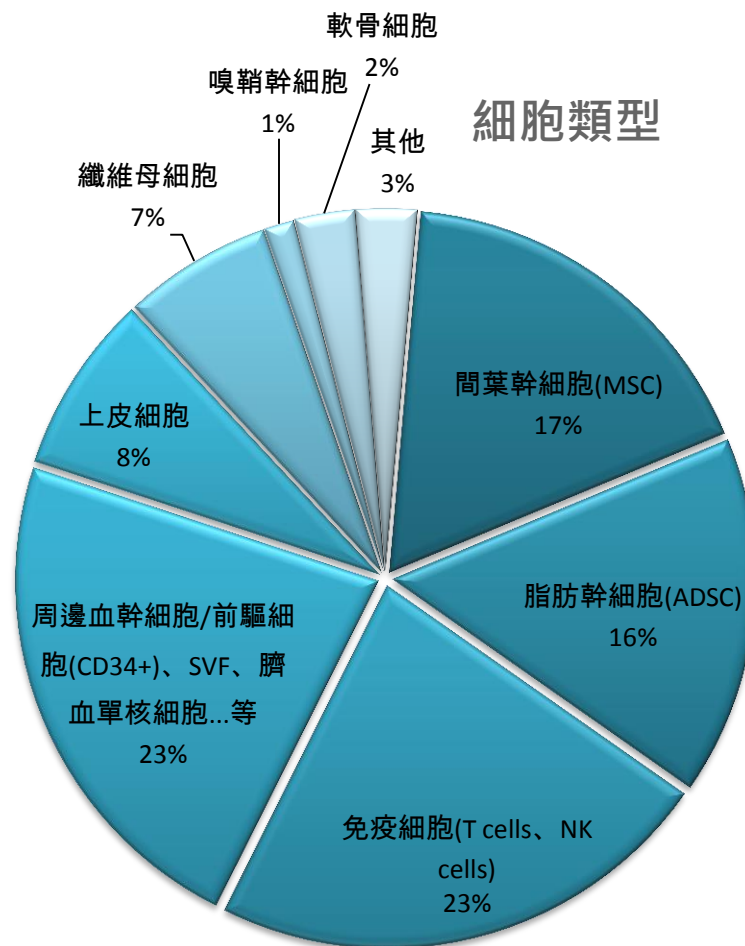


# 細胞治療臨床試驗申請案件類型分析

治療領域



細胞類型



# 未來規劃

積極參與國際會議及研討會，建構與國際協和之法規環境，如ICH、DIA等

舉辦研習課程及加強教育訓練，培育國內再生醫學法規科學人才

精進諮詢輔導機制，提供法規及科學建議，加速產品研發進展

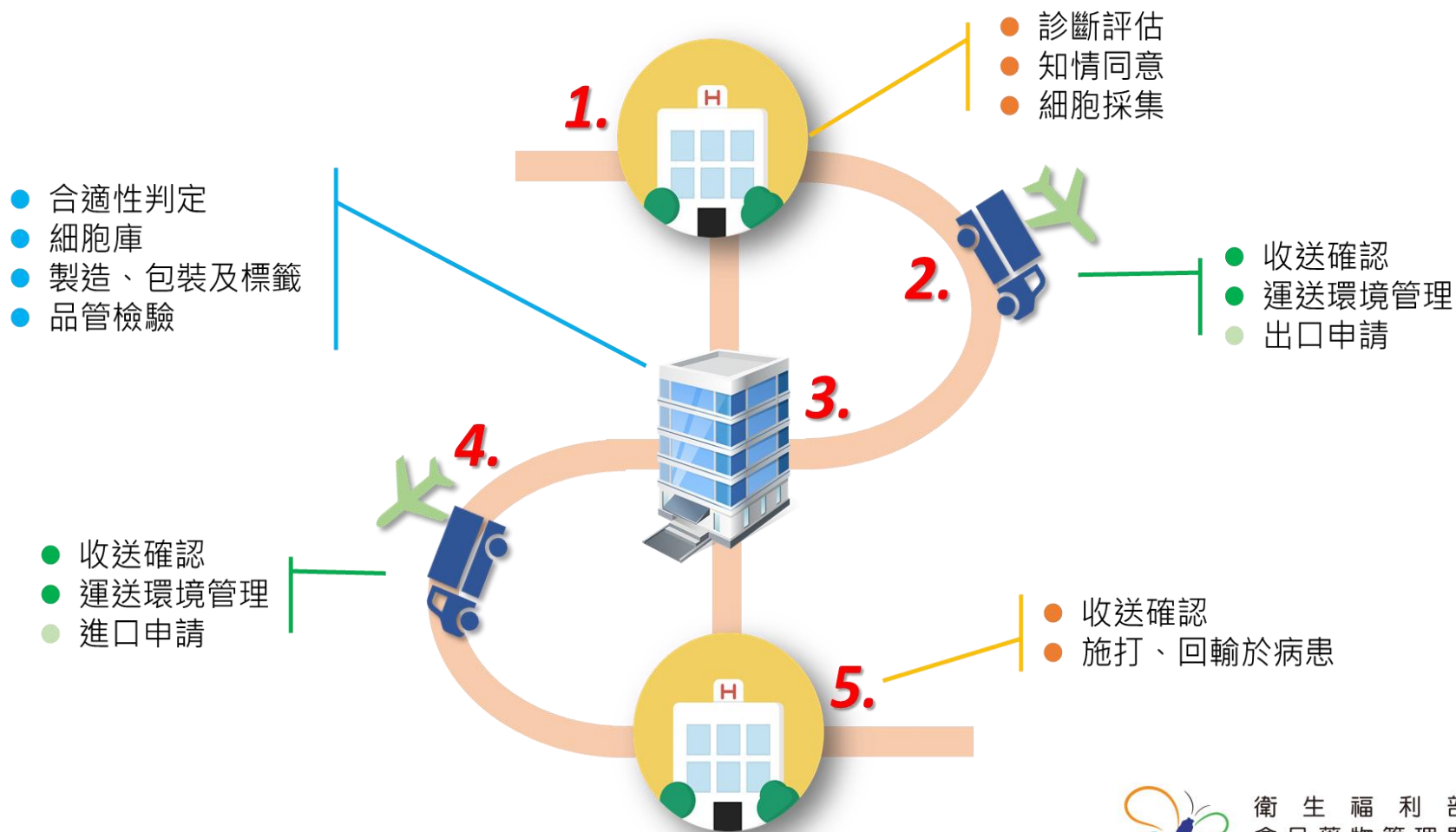
持續推動再生醫療製劑專法，及研擬相關規範，健全國內再生醫療法規制度。

分析各國作法，制訂與國際管理一致並兼顧國內現況之管理模式



# 再生醫療蓬勃發展，藥師的角色是什麼？

監製藥師？臨床藥師？藥局藥師？你準備好了嗎？



# 再生醫療製劑供應流程

## 與傳統藥品製劑的不同

**Pharmaceutical Products:** Management of inventory with different handoffs and locations



Coordination/Inventory Management Across Network

**Cell Therapy Products:** A single point of control offers a more direct path to patients



<https://knect365.com/next-generation-therapeutics/article/3184c16c-528e-4204-aed6-c490d0f0a07a/kite-pharmas-cell-therapy-challenges>

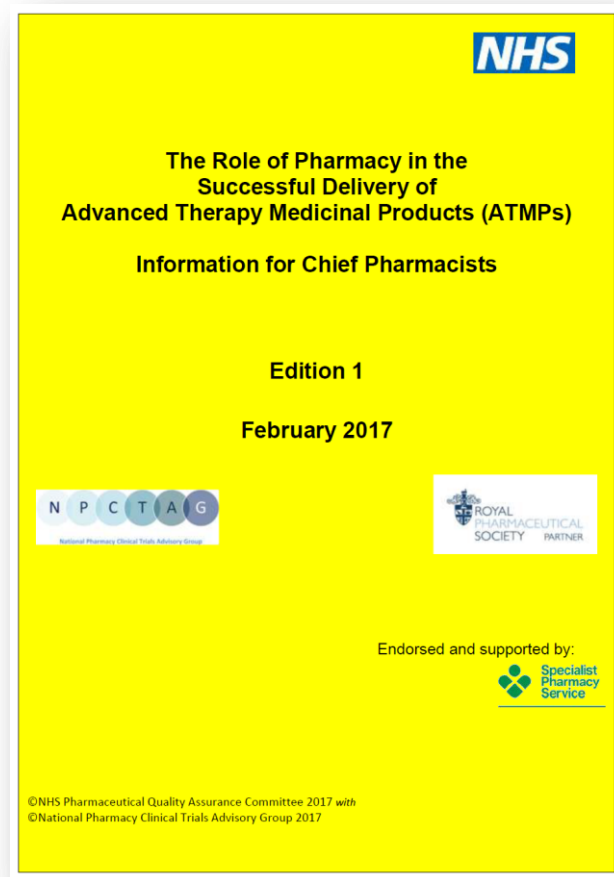


衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

# The Role of Pharmacy in the Successful Delivery of ATMPs

## Information for Chief Pharmacist (2017)

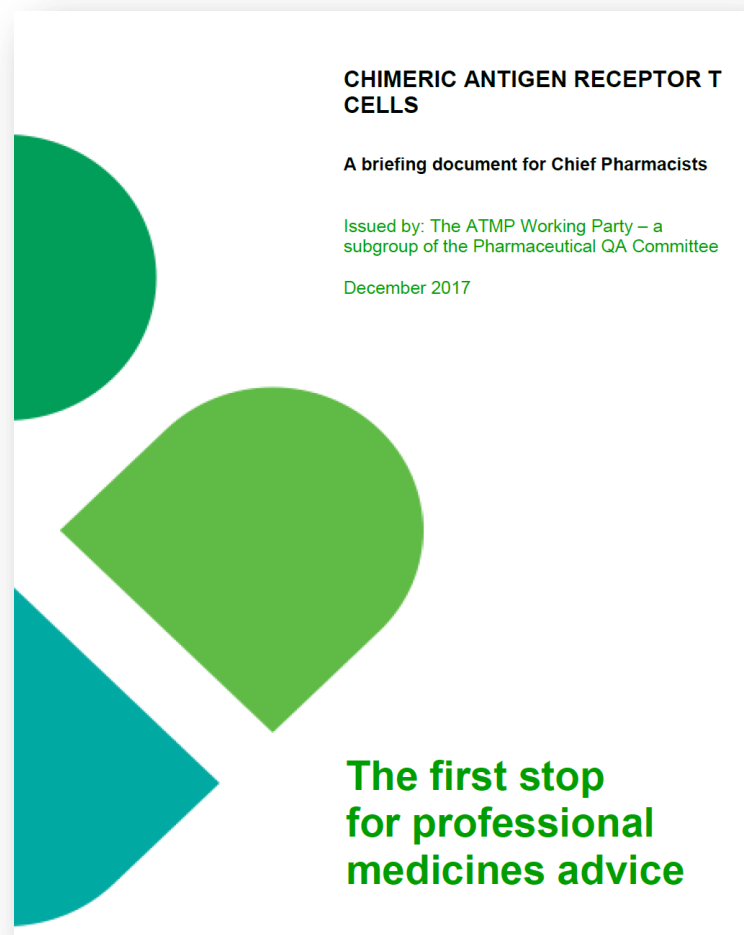
- 本文件由英國國家醫療服務體系(National Health Service, NHS)下，列署藥品品質委員會(the Pharmaceutical QA Committee)的先進醫療產品工作小組 (the ATMP Working Party)所提出。
- **ATMP作為藥品(medicines)，在管理上的要求與其他藥品(medicinal product)是相同的**，而主管藥師(chief pharmacist)應該要負責其管理(governance and management)，以確保ATMPs使用之品質。
- **藥局的角色即在管理並確保ATMP的使用具一定的品質**。部分ATMP(例如細胞冷凍或架儲期非常短的產品)使用上需要有專業人員處理，且其專業需求可能暫無法立即由藥局單位來執行。在具有操作細胞組織治療許可的醫院，建議應主管藥師(Chief pharmacist)應負責聯繫相關醫療科技評估人員，以就ATMP產品建立合適的細胞治療管理與操作流程。





# CAR-T cells-A briefing document for chief pharmacists

- 本文件由英國國家醫療服務體系(National Health Service, NHS)下，列署藥品品質委員會(the Pharmaceutical QA Committee)的先進醫療產品工作小組 (the ATMP Working Party)所提出。
- 主要針對CAR-T細胞治療，醫院藥師應扮演的角色提供說明。



# CAR-T cells-A briefing document for chief pharmacists

藥師在再生醫療製劑操作過程中可能扮演的角色-以CAR-T製劑為例 (1)

- 細胞採集階段

- 使採集之細胞原料、最終製成產物、施予對象可以正確配對。
- 確認執行細胞採集人員具備相應的證照或資格證明文件。
- 確認細胞採集當日完成採集對象(提供者)的合適性檢測項目。

- 成品接收階段

- CAR-T製劑均為液態氮運送，藥局應備有儲存程序及溫控異常的緊急應變機制。
- 藥師必須熟悉該製劑運送過程之溫控系統，以作為製劑運送到醫院端是否可被接收的判定依據。
- 此程序對於目前臨床試驗藥師應已相當熟悉，但未來因應再生醫療製劑上市，藥局必須為之建立常規操作SOP。



# CAR-T cells-A briefing document for chief pharmacists

藥師在再生醫療製劑操作過程中可能扮演的角色-以CAR-T製劑為例 (2)

- CAR-T製劑輸注前階段

- 給予CAR-T前必須要進行使病患自體淋巴球數下降之前處理，此時藥師必須與臨床試驗團隊配合，確保在進行前處理之前，CAR-T製劑已於藥局待用。
- 藥師要與臨床團隊溝通，事先建立CAR-T製劑運送到輸注之銜接程序。

- CAR-T製劑輸注階段

- 藥師需確認製劑解凍方式、解凍後架儲期間長短，以判定CAR-T製劑應於藥局進行解凍製備，或是應於病人床邊操作。
- 藥局應備有合適的硬體設備，例如快速解凍裝置。

- CAR-T製劑輸注後

- 藥師須確保臨床團隊可及時取得用以治療可能副作用的藥物。
- 藥師需要關注病人用藥不良反應，並且蒐集相關安全資訊，對於嚴重不良反應發生時，須能及時通報。
- 若發生品質或安全相關警訊時，藥師應能及時回收。

# CAR-T cells-A briefing document for chief pharmacists

藥師在再生醫療製劑操作過程中可能扮演的角色-以CAR-T製劑為例 (3)

- 總結：

- 藥師應為再生醫療治療團隊的一員。
- 雖然對於藥師而言，再生醫療製劑的管理為新興業務，但為配合在臨床端可有效的管理從細胞採集到再生醫療製劑施打的流程與操作品質，藥師仍有進行監管之必要。考量再生醫療製劑的多元性及專業需求，或許部分製劑可能需要由經授權之專業人員操作(例如:採取組織)，但藥局仍應作為管理者，對及其流程與相關文件品質進行監督。



# 藥師在再生醫療製劑操作過程中可能扮演的角色

- 目前的細胞或基因治療產品，因其特殊性及操作專業性，在供應及製造程序上，與一般傳統藥品製劑大不相同。
- 在製造端，監製藥師要了解細胞或基因治療產品製程，以及相關法規要求。
- 在臨床端，藥師必須要能夠參與臨床團隊，作為文件法規資料正確性的把關者，對於治療流程有關的醫療用藥、細胞或基因治療產品特性、輸注前所需的製備程序等也要具備專業知識。
- 台灣目前尚無產品上市。但就臨床試驗、其他臨床實務經驗，藥師目前參與角色尚不明確。



藥師們，  
你準備好了嗎？



衛生福利部  
食品藥物管理署  
Food and Drug Administration

謝謝聆聽，敬請指教

[wyhung0206@fda.gov.tw](mailto:wyhung0206@fda.gov.tw)



衛 生 福 利 部  
食 品 藥 物 管 理 署  
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>