

我國再生醫療製劑 管理現況及未來展望



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

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

再生醫療三法

再生醫療發展法
再生醫療**施行**管理條例
再生醫療**製劑**管理條例

草案預告
111/1/13

收集意見
60天

研商討論



行政院審議

立法院審議

總統公布

報告大綱

01

國際再生醫療製劑發展

02

國內管理現況與核准使用

03

再生醫療製劑管理條例(草案)

04

期待與未來展望

再生醫療為什麼夯？

治療軟骨疾病

JACC → 創傷性軟骨缺損
CartiLife → 關節軟骨缺損

治療遺傳性疾病

Zolgensma → 脊髓性肌肉萎縮症
Luxturna → 視網膜營養性萎縮症



Gene therapy

修復心肌細胞

HeartSheet → 嚴重心衰竭
Hearticellgram → 心肌梗塞

修補損傷皮膚

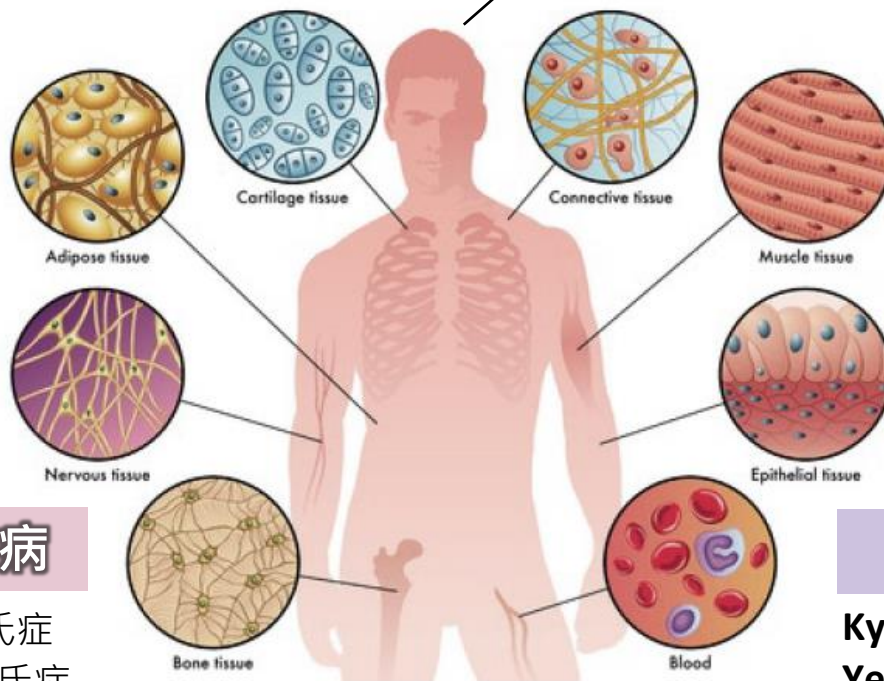
JACE → 燒燙傷
Kaloderm → 糖尿病足部壞疽

治療免疫疾病

Alofisel → 克隆氏症
Cupistem → 克隆氏症

癌症免疫療法

Kymriah → 急性淋巴性白血病
Yescarta → 瀰漫大B細胞淋巴瘤



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

國際再生醫療製劑核准現況

美國FDA (23)

- ◆ 自體細胞治療
Carticel (1997)
Provenge, DC (2010)
MACI (2016)
- ◆ 異體細胞治療
Laviv, fibrocell (2011)
Hemacord (2011)
Gintuit (2012)
Ducord (2012)
HPC, Cord Blood (2012)
Allocord (2013)
HPC, Cord Blood (2013)
HPC, Cord Blood (2016)
Clevacord (2016)
Stratagraft (2021)
Rethymic (2021)
- ◆ 基因治療
Imlygic, T-Vec (2015)
Kymriah(CAR-T)(2017)
Yescarta(CAR-T)(2017)
Luxturna(2017)
Zolgensma (2019)
Tecartus (CAR-T)(2020)
Abecma (CAR-T)(2021)
Breyanzi (CAR-T)(2021)
CARVYKTI (CAR-T)(2022)

歐盟EMA (19)

- ◆ 自體細胞治療
Chondroelect (2009)
MACI (2012)
Provenge, DC (2013)
Holoclar (2015)
Strimvelis (2016)
Spherox (2017)
- ◆ 異體細胞治療
Zalmoxis(2016)
Alofisel (2018)
- ◆ 基因治療
Glybera (2012)
Imlygic, T-Vec (2015)
Luxturna(2018)
Kymriah(CAR-T)(2018)
Yescarta(CAR-T)(2018)
Zynteglo(2019)
Zolgensma (2020)
Tecartus (CAR-T) (2020)
Libmeldy (2020)
Skysona(2021)
Abecma (CAR-T)(2021)

韓國MFDS (19)

- ◆ 自體細胞治療
Chondron (2001)
Holoderm (2002)
Keraheal (2006)
CreaVax-RCC (2007)
Immuncell-LC (2007)
RMS Ossron (2009)
QueenCell (2010)
CureSkin (2011)
Hearticellgram-AMI (2011)
Cupistem (2012)
Neuronata-R (2014)
Rosmir (2017)
Cartilife (2019)
- ◆ 異體細胞治療
Kaloderm (2005)
Cartistem, MSC (2012)
Keraheal-allo (2015)
- ◆ 基因治療
Invossa-K (2017)
Zolgensma (2021)
Kymriah(CAR-T)(2021)

日本MHLW (14)

- ◆ 自體細胞治療
JACE (2007, 2018)
JACC (2012)
HeartSheet (2015)
Stemirac (2019)
Nepic (2020)
Ocural(2021)
- ◆ 異體細胞治療
TEMCELL, MSC (2015)
Alofisel (2021)
- ◆ 基因治療
Kymriah(CAR-T)(2019)
Collategene(2019)
Zolgensma (2020)
Yescarta(CAR-T)(2021)
Breyanzi (CAR-T)(2021)
Delytact (2021)

臺灣TFDA (2)

- ◆ 基因治療
Zolgensma (2020)
Kymriah(CAR-T)(2021)

2022.03.更新



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

腦力激盪



再生醫療製劑屬於藥品嗎？

- ✓ 藥品的定義與發展
- ✓ 從作用原理、製造流程、管理制度面向探討
- ✓ 國際管理現況比較



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

藥品定義

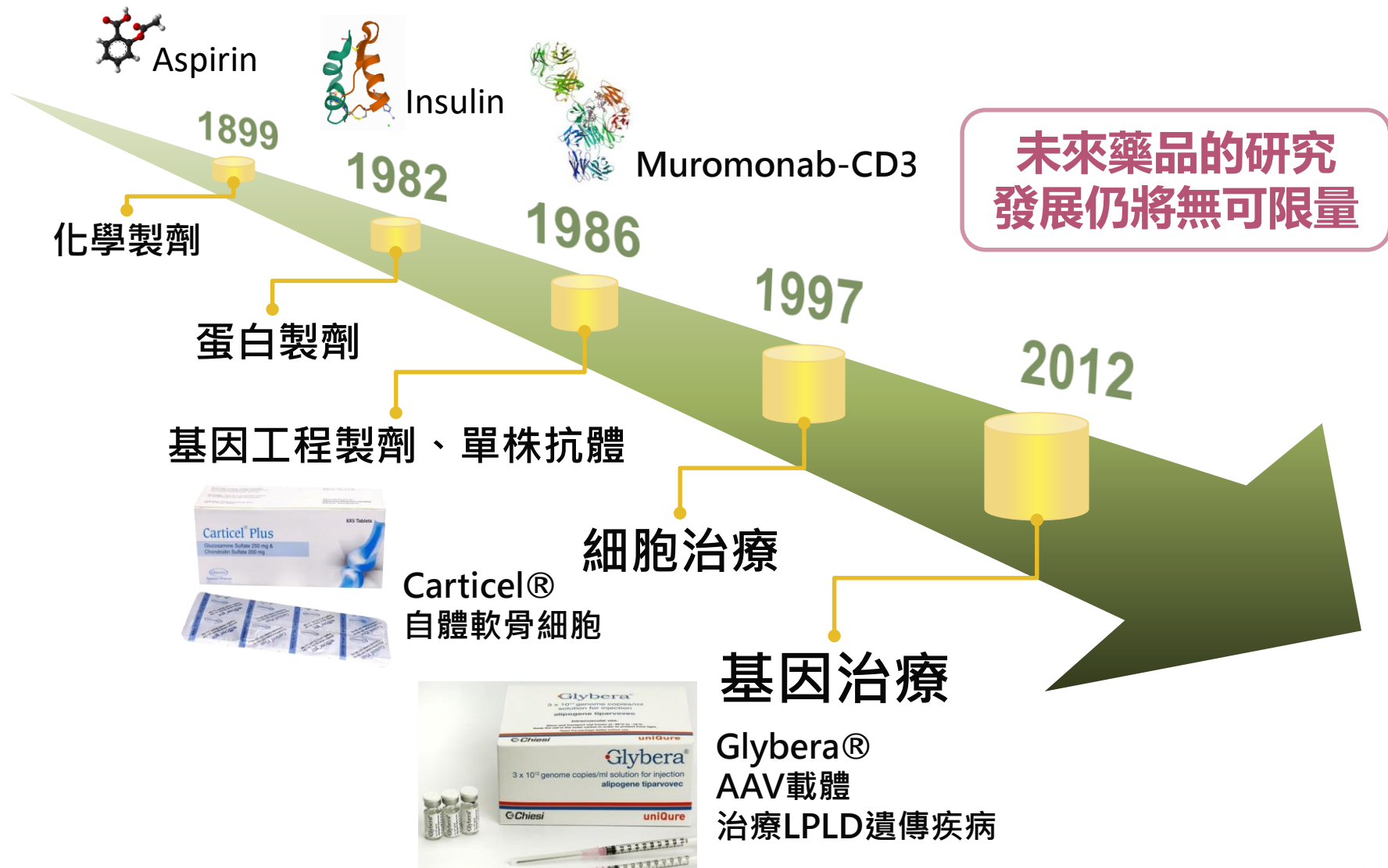
藥事法第六條

藥品，係指下列各款之一之原料藥及製劑：

- 載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍之藥品。
- 未載於前款，但使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病之藥品。
- 其他足以影響人類身體結構及生理機能之藥品。

* 所稱「製劑」，係指以原料藥經加工調製，製成一定劑型及劑量之藥品。

藥品研發製造技術發展快速



再生醫療製劑重要里程碑

US FDA核准
世界第一個
細胞治療

Carticel®

自體培養軟骨細胞，
用於修復軟骨損傷。

1997



2012

EMA核准
第一個組織工程

MACI®

(FDA2016核准)

以豬膠原蛋白膜進行
自體軟骨細胞培養，
治療成人膝關節軟骨
缺損。

EMA核准
第一個基因治療

Glybera®

以AAV作為載體的脂
蛋白脂肪酶基因，治
療罕見遺傳性脂蛋白
脂酵素缺乏症。

2012



基因治療蓬勃發展

KYMRIAH®
(tisagenlecleucel)
Dispersion
for IV infusion

YESCARTA

2017

US FDA核准
第一個CAR-T
Kymriah®

CAR-T therapy

- Tecartus
- Abecma
- Breyanzi
- Carvykti

2018~

Gene therapy

- Luxturna
- Zolgensma
- Zynteglo
- Libmeldy
- Skysona
- Collategene
- Delytact

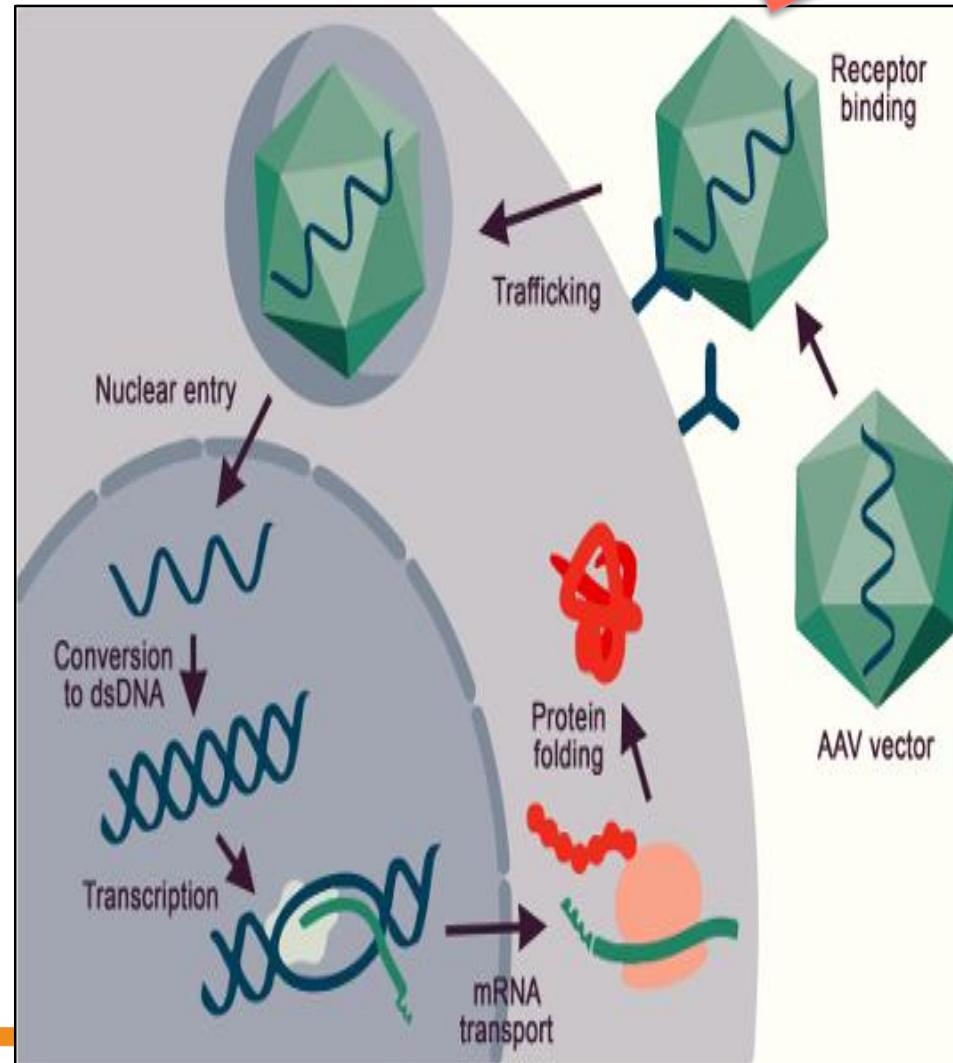
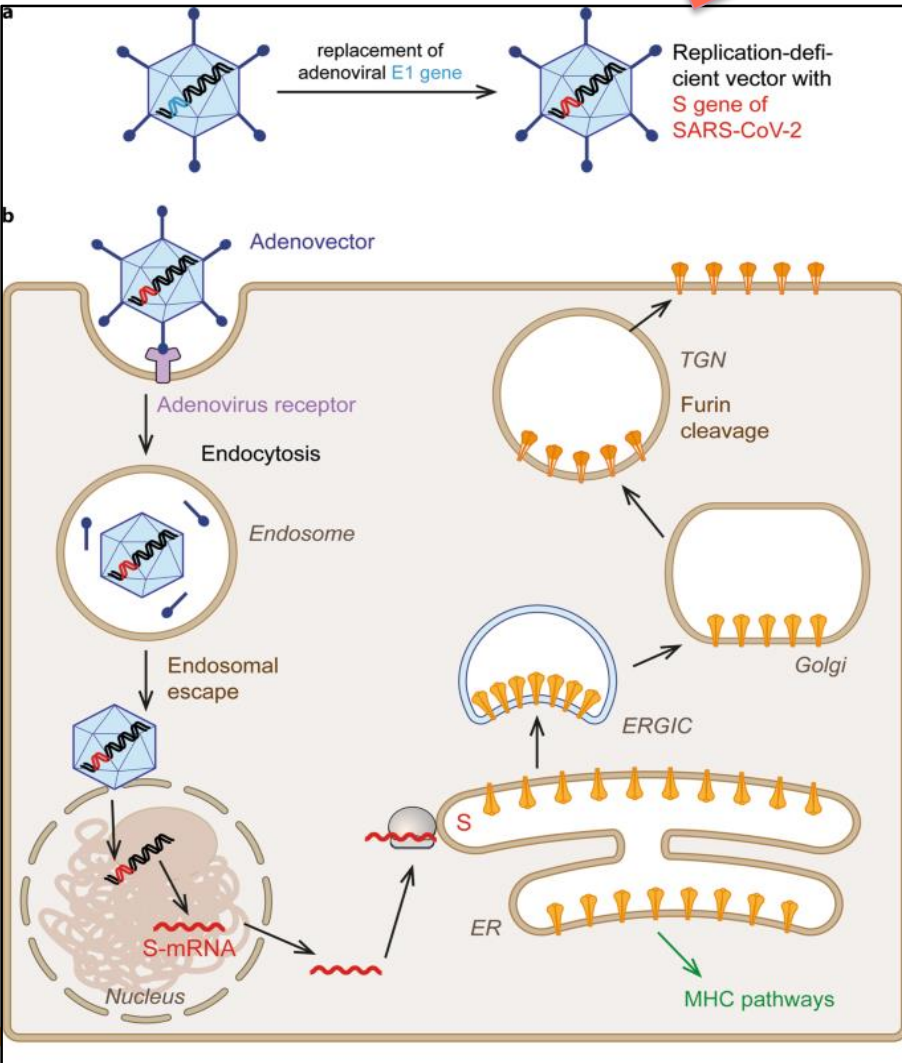
從作用原理探討

病毒載體疫苗

藥品

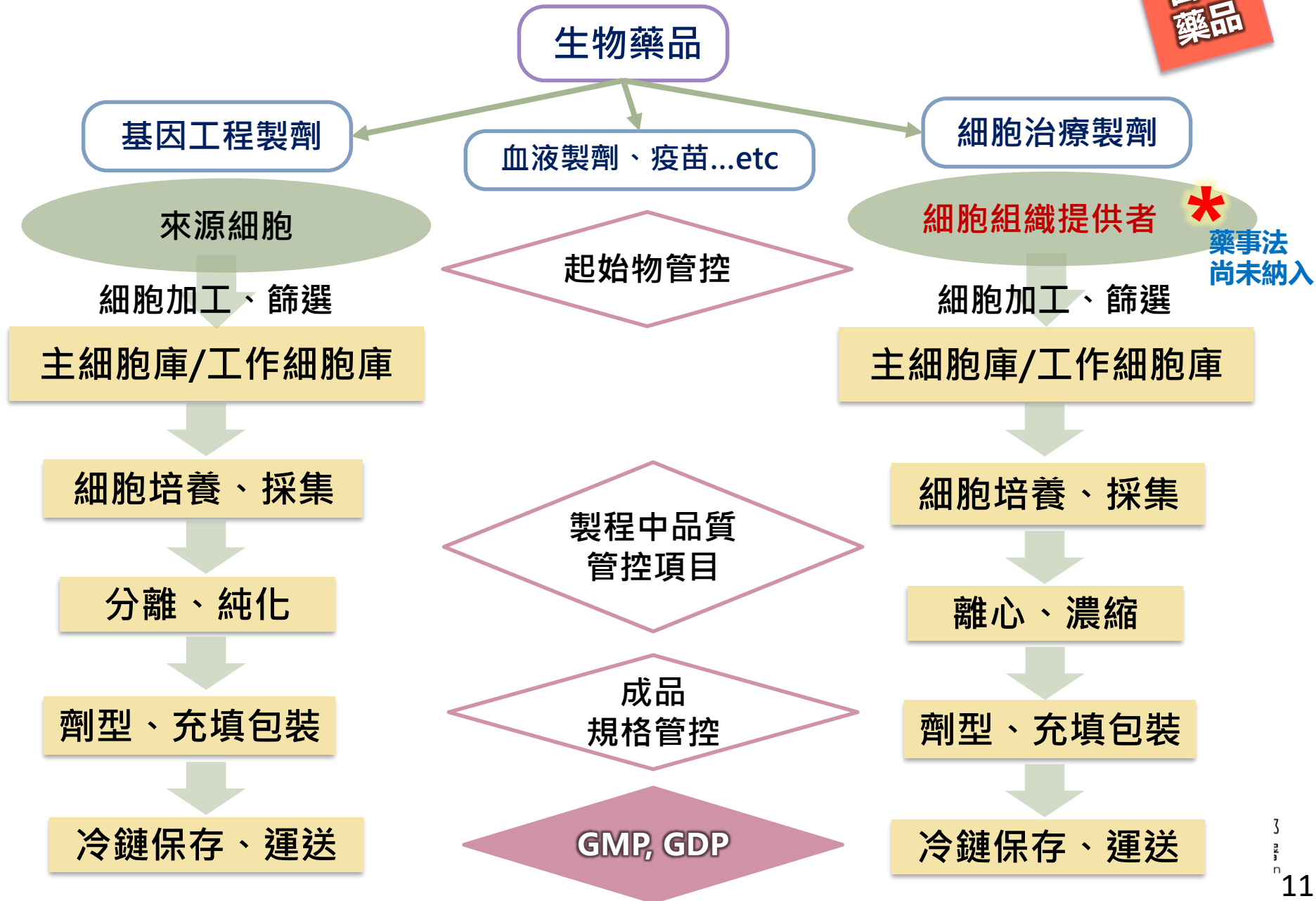
病毒載體的基因治療製劑

藥品



從製造流程探討

皆為藥品



從上市後管理與臨床病人照護探討

藥品

上市後變更

(原料、製程、檢驗方法、規格、包裝...等)

安全監視及不良反應通報

上市後風險管理計畫

藥害救濟

來源及流向管理

藥物廣告

再生醫療製劑

藥品

上市後變更

(原料、製程、檢驗方法、規格、包裝...等)

安全監視及不良反應通報

上市後風險管理計畫

救濟措施

來源及流向管理

提供者招募廣告



藥事法尚未納入

國際間由藥政機關管理再生醫療製劑



由加拿大藥政
主管機關Health
Canada管理



由歐盟藥政
主管機關
EMA管理



由韓國藥政主管
機關MFDS管理



由美國藥政
主管機關
USFDA管理



由日本藥政主管機
關PMDA/MHLW管理



由澳洲藥政主
管機關TGA管理



報告大綱

01

國際再生醫療製劑發展

02

國內管理現況與核准使用

03

再生醫療製劑管理條例(草案)

04

期待與未來展望

現行再生醫療製劑管理規範

法律

藥事法

← 歸類為生物藥品

命令

藥品查驗登記審查準則

藥品優良臨床試驗作業準則(GCP)

西藥藥品優良製造規範(GMP)

行政
規則

1. 人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準(109.5.1公告修正)
2. 人類細胞治療製劑臨床試驗計畫申請應檢附資料查檢表(109.2.12公告)
3. 人類基因治療製劑臨床試驗審查基準(109.11.2公告)
4. 人類細胞治療製劑捐贈者合適性判定基準(110.9.22修正草案)
5. 人類細胞及基因治療製劑捐贈者招募基準(110.1.13公告)
6. 人類細胞及基因治療製劑捐贈者知情同意基準(110.10.7公告)
7. 人類細胞及基因治療製劑流向管理基準(109.6.30預告草案)
8. 人類細胞治療製劑查驗登記審查基準(110.12.29修正草案)
9. 人類基因治療製劑查驗登記審查基準(110.12.16預告草案)
10. 特管辦法細胞治療技術銜接細胞治療製劑應檢附技術性資料指引
(110.2.9公告)

我國再生醫療製劑核准現況

核准 許可證



諾健生靜脈懸液注射劑 (Zolgensma)

- ✓ 基因治療製劑
- ✓ 治療脊髓性肌肉萎縮症(SMA)



祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah)

- ✓ CAR-T製劑
- ✓ 治療急性淋巴性白血病(ALL)



細胞 治療 IND



80件

- Phase I: 46
- Phase I/II: 17
- Phase II: 13
- Phase III: 4
- 其他: 1

基因 治療 IND



30件

- Phase I: 2
- Phase I/II: 5
- Phase II: 5
- Phase III: 13
- Phase IV: 2
- 其他: 3

全生命週期管理-以Zolgensma®為例

製造 GManufactureP

SMN1 基因載體
腺相關病毒基因載體



建立並生產
基因載體

293HEK
細胞株



細胞株培養



基因載體
殖入細胞株

無菌檢測
基因定序



溶解細胞
萃取病毒

反覆過濾
無菌檢測



過濾純化

放行標準檢測



充填包裝

運輸 GDistributionP

批號、數量



標籤編碼
資料比對



收送紀錄



運送包裝

-60°C冷凍



運送時間
溫度管控

儲存 調劑 GDispensingP

2~8°C冷藏，期限14天
確保儲存條件，確認品質及期限



標籤核對
產品檢驗報告
運送紀錄確認



登記入庫
保存環境管控
數量效期盤點



醫師處方

用藥紀錄、交互作用
仿單警語(急性肝損傷)、
預防性給藥(類固醇) 體重劑量換算
照護者注意事項



處方確認、登錄
用藥適當性評估



依仿單處方配製
交付藥品
用藥指導

安全 監控 GParmacovigilanceP

輸注前評估
(肝功能)



標籤病歷確認
用法用量確認

計算輸注流速與流量、過敏、不良反應監測



病人輸注



臨床觀察

病人諮詢、安全療效、
肝功能監測(3個月)



安全追蹤

Kymriah臨床實務流程



醫師



藥師



護理師



醫檢師、
實驗室人員

確認病人臨床狀況及用藥合適性	✓	✓	✓
開立醫囑及處方	✓		
確認藥品交互作用情形		✓	
訂購客製化藥品		✓	
品管及與各部門協調		✓	
細胞採集、處理	✓		✓
確保合適細胞保存及運送條件			✓
製劑製造			
淋巴細胞清除術	✓		
製劑驗收(Ex: COA、溫控紀錄、包裝標示)		✓	
解凍			✓
調劑(三讀五對)、藥事照護、急救用藥預備		✓	
回輸病人	✓		✓
ADR通報、不良品通報		✓	
安全監測		✓	
病人長期追蹤	✓		

報告大綱

01

國際再生醫療製劑發展

02

國內管理現況與核准使用

03

再生醫療製劑管理條例(草案)

04

期待與未來展望

再生醫療製劑管理條例(草案)

規範商品化、規格化的再生醫療製劑 (共21條)

總則

立法目的

主管機關

管理範疇

製造及
販賣業者

查驗 登記

查驗登記

變更登記

許可證
展延

有附款 許可

取得附款許可條件

附款規定

製造 販賣

提供者合適性

知情
同意

招募
廣告

製造及運
銷規定

上市後 管理

安全監視

來源及流
向管理

藥害救濟

立法目的



立法考量

- 鑒於再生醫療製劑成分異質性、製程特殊性及治療複雜性
- 風險管控有別於化學或生物製劑

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第1條

為確保再生醫療製劑之品質、安全及有效性，並維護病人接受治療之權益，特制定本條例；本條例未規定者，依藥事法及其他相關法律規定。

1. 明確說明本條例之立法目的為確保再生醫療製劑之品質、安全及有效性，並考量醫療迫切需求之病人接受先進治療權益。
2. 本條例未規定者，如藥商、藥品管理(例如:偽藥、劣藥、禁藥)、稽查與取締...等依藥事法及其他相關法律規定辦理。

管理範疇

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第3條

本條例所稱再生醫療製劑，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。

1. 再生醫療製劑包含：細胞治療製劑、基因治療製劑、組織工程製劑，及其與醫療器材屬性之結構材料嵌合之製劑。
2. 將商品化、規格化、製程加工達標準且一致化之再生醫療製劑納入管理。
3. 屬藥事法第六條規定之藥品。

製造及販賣業者

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第4條

再生醫療製劑之販賣業者及製造業者，為藥事法第十五條第一款之藥品販賣業者及第十六條第一項之藥品製造業者。

1. 再生醫療製劑販賣業者屬藥事法第十五條第一款所稱經營西藥批發、零售、輸入及輸出之業者。
2. 再生醫療製劑製造業者屬藥事法第十六條第一項經營藥品之製造、加工與其產品批發、輸出及自用原料輸入之業者。
3. 依藥事法第十四條規定，兩者均為「藥商」。

查驗登記

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第5條

製造、輸入再生醫療製劑，應向中央主管機關申請查驗登記，並經核准發給再生醫療製劑許可證或核予有附款許可後，始得為之。

第6條

經核准製造、輸入之再生醫療製劑，非經中央主管機關核准，不得變更查驗登記及許可證原登記事項。

第7條

再生醫療製劑製造、輸入許可證有效期間為五年，期滿仍須繼續製造、輸入者，應於屆滿前六個月內，申請中央主管機關核准展延。

申請再生醫療製劑查驗登記、許可證之變更、移轉、展延、換發及補發者，其申請條件、應檢附之資料、審查程序、核准基準、收費及其他相關事項之準則，由中央主管機關定之。

1. 再生醫療製劑應申請查驗登記取得許可證或有附款許可。
2. 授權中央主管機關訂定準則規範查驗登記、許可證之變更等事項。

核予有附款許可(1)

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第8條

為治療危及生命或嚴重失能之疾病，於完成第二期臨床試驗，並經評估風險效益得以確保安全性及初步療效之前提下，得附加附款，核予有效期間不超過五年之許可，期滿不得展延。

前項查驗登記，不得重複核給有附款許可。

危及生命或嚴重失能之疾病，得事先向中央主管機關申請認定。

1. 參考日本藥機法「conditional and time-limited approval」精神，針對嚴重疾病且初步臨床證據顯示可滿足醫療迫切需求者予以加速審查機制。
2. 考量病人生命危急性及失能嚴重度，於完成第二期臨床試驗後，經整體評估得以確保安全性及初步療效之前提下，核予附加附款且效期不超過五年之許可，以提升病人用藥可近性。
3. 由於取得有附款許可僅為權宜之措施，不宜重複行之，故不得申請展延，且不得再次核予有附款許可。

核予有附款許可(2)

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第9條

附款應包括執行療效驗證試驗、定期或於指定期限內繳交試驗報告、對使用病人之救濟情形與措施、費用收取方式，及其他應完成事項。

於履行所附加之附款後，向中央主管機關申請查驗登記並經核准者，發給再生醫療製劑許可證。

未履行所附加之附款或經評估有重大安全疑慮者，中央主管機關得廢止其許可。

1. 明定所得附加之附款內容。
2. 於履行附款後，經申請查驗登記並經審查核准者，發給許可證。
3. 明定得廢止有附款許可之事由。

提供者合適性

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第10條

再生醫療製劑取自人體組織、細胞製造者，其製造或輸入業者，應確保該製劑來源之提供者合適性，始得製造或輸入。

前項提供者合適性之判定條件、篩選、測試項目及其他相關事項之辦法，由中央主管機關定之。

1. 為保障再生醫療製劑之安全，無疾病導入、傳播、擴散及免疫反應等風險性，其製造、輸入業者應針對人體組織、細胞進行提供者合適性評估。
2. 授權中央主管機關以辦法規範提供者合適性之認定、篩選及測試項目等事項。

知情同意

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第11條

為供作製造再生醫療製劑，取得人體組織、細胞者，應於取得前，獲得提供者或其他有同意權者之書面同意，始得為之。

第12條

於取得同意前，應告知下列事項：

業者名稱、製成製劑之說明、提供程序、可能副作用、合適性判定條件、剩餘細胞處置、對提供行為之補償、後續追蹤、退出與中止之權利、損害時之補償、可能衍生之利益、個人資料保密措施。

前條提供者或其他有同意權者之適用情形與資格，及前項告知之方式、程序與其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。

1. 於國內取得人體組織、細胞，應清楚告知其用途、風險效益及相關權利義務，經充分理解並獲得書面同意後，始得為之。
2. 明定取得提供者或其他有同意權者之書面同意前應告知之事項。
3. 授權中央主管機關以辦法規範提供者或其他有同意權者適用情形與資格、告知方式及程序等相關事項。

提供者招募廣告

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第13條

細胞或組織提供者招募廣告，應由再生醫療製劑藥商為之。

第14條

再生醫療製劑藥商刊播前條招募廣告時，應於刊播前將所有文字、圖畫或言詞，向中央主管機關或其委任、委託之法人、機關（構）提出申請，經核准後，始得刊播；刊播期間不得變更原核准事項。

招募廣告之有效期限、招募對象與刊登標的之限制及其他應遵行事項，由中央主管機關公告之。

1. 規範細胞或組織提供者招募廣告及刊播招募廣告之規定。
2. 授權中央主管機關就招募廣告之有效期限、招募對象、刊登標的之限制及其他應遵循事項另為公告。

製造及運銷

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第15條

執行再生醫療製劑製造及運銷之業者，應依藥事法第五十三條之一及第五十七條之規定取得許可後，始得為之。

為確保再生醫療製劑製造及運銷之品質，明定再生醫療製劑應依藥事法第五十三條之一及第五十七條規定，經中央主管機關許可，始得製造及運銷。

→應符合PIC/S GMP及GDP規定

安全監視

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第16條

經核准製造、輸入之再生醫療製劑，藥商應依藥品安全監視管理辦法之規定，執行藥品安全監視。

取得有附款許可之再生醫療製劑，準用前項規定。

考量再生醫療製劑使用之潛在風險，須確認其長期使用之安全性，爰明定業者應依藥品安全監視管理辦法之規定進行安全監視，應盡監視及評估之責任，以利再生醫療製劑之風險控管。

來源及流向管理

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第17條

再生醫療製劑之製造、販賣業者及使用之醫療機構，應建立與保存產品直接供應來源及流向之資料。

前項資料之範圍、建立與保存方式及期限以及其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。

1. 規範製造或販賣再生醫療製劑之業者及使用之醫療機構應建立與保存再生醫療製劑之來源及流向等資料，以確保病人用藥權益。
2. 有關個人資料之蒐集、處理及利用，應依個人資料保護法及其相關法令規定。
3. 授權中央主管機關以辦法規範建立、保存產品來源及流向之資料範圍、保存方式等事項。

藥害救濟

總則

查驗登記

有附款許可

製造販賣

上市後管理

第18條

再生醫療製劑之藥害救濟，其屬取得許可證者，適用藥害救濟法之規定；取得有附款許可者，依第九條第一項核定之救濟情形與措施辦理。

1. 因正當使用合法再生醫療製劑所生藥害之救濟。
2. 有許可證者，依藥害救濟法規定。
3. 有附款許可者，依核定之救濟情形與措施辦理。

藥害救濟法小教室

- 為使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟。
- 合法藥物：指領有主管機關核發藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物。



罰則

有下列各款情形之一者，處新臺幣三萬元以上二百萬元以下罰鍰：

1. 未向中央主管機關申請查驗登記，並經核准發給再生醫療製劑許可證或核予有附款許可，製造、輸入再生醫療製劑。
2. 未經核准擅自變更查驗登記、許可證原登記事項。
3. 製造或輸入業者未確保提供者合適性。
4. 未取得書面同意或未為告知。
5. 違反有關同意權者之適用情形與資格，告知之方式、程序與其他應遵行事項。
6. 非再生醫療製劑藥商為招募廣告。
7. 未經核准刊播招募廣告或擅自變更招募廣告之核准事項。
8. 傳播業者刊播未經核准、與核准事項不符、已廢止或經令立即停止刊播並限期改善而尚未改善之招募廣告。
9. 傳播業者違反有關招募廣告保存期限、保存資料內容或保存資料提供之規定。
10. 未依藥品安全監視管理辦法規定執行安全監視。
11. 未建立或保存再生醫療製劑供應來源及流向資料。

報告大綱

01

國際再生醫療製劑發展

02

國內管理現況與核准使用

03

再生醫療製劑管理條例(草案)

04

期待與未來展望

營造再生醫療環境，攜手共創多贏局面



感謝聆聽

再生醫療新世代



就是要 *good*



REGENERATIVE



MEDICINE