

細胞及基因治療產品管理 現況及未來規劃

藥品組 陳琬瑜專員

107.03.27



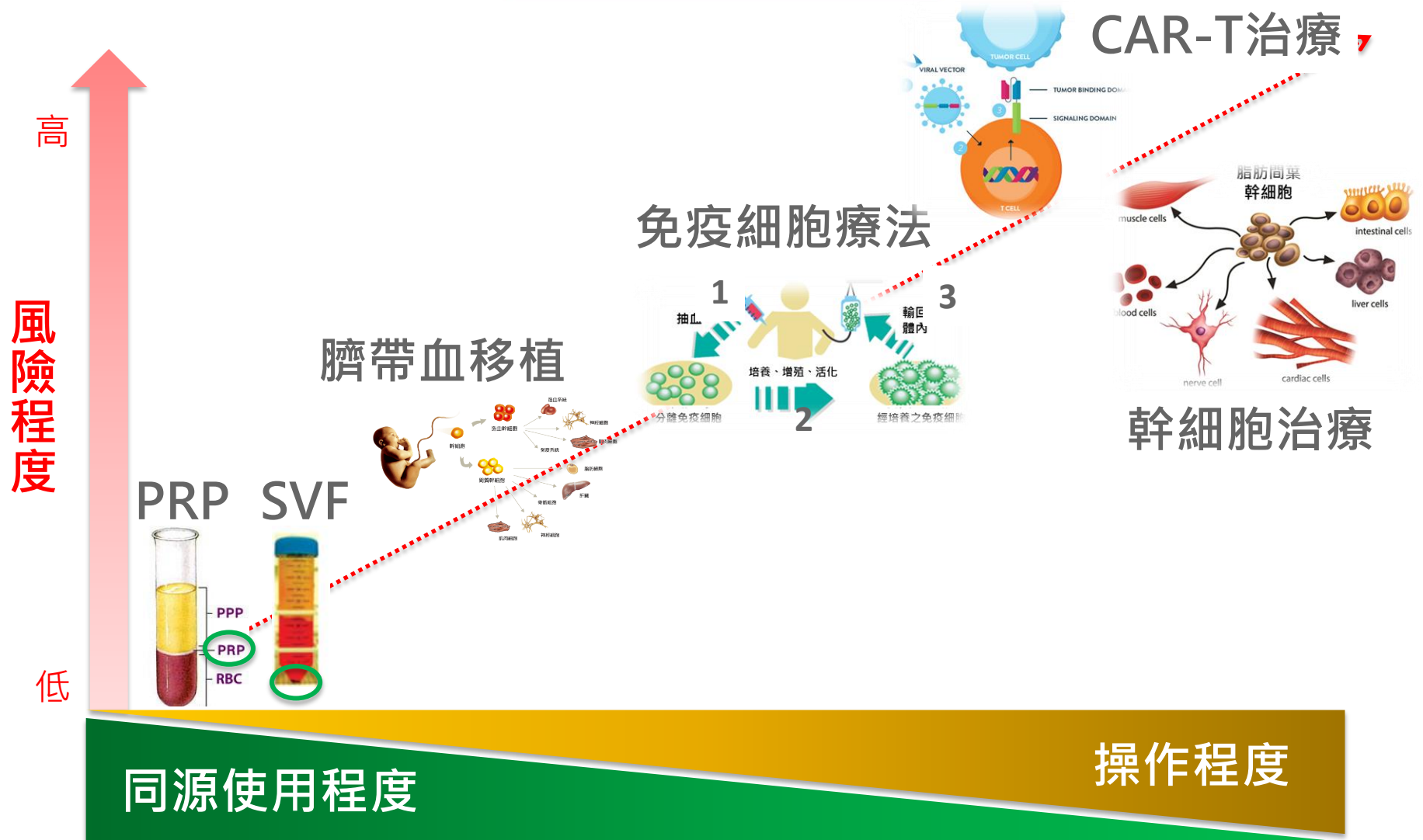
衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

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

報告大綱

- ▶ 國際細胞及基因治療管理方式
- ▶ 國內細胞及基因治療管理沿革及現況
- ▶ 國內細胞及基因治療相關管理
- ▶ 再生醫療產品管理條例 (草案)
- ▶ 未來規劃

使用細胞於疾病治療態樣



國際細胞及基因治療產品上市情況

歐盟 (8)

- Chondroelect(2009)
- **MACI (2012)**
- Glybera (2013)
- Provenge, DC (2013)
- **Holoclar (2015)**
- Imlygic (2015)
- Strimvelis (2016)
- **Zalmoxis(2016)**

韓國 (14)

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

日本 (4)

- JACE (2007)
- JACC (2012)
- **TEMCELL (2015)**
- HeartSheet (2015)

加拿大 (1)

- **Prochymal, MSC (2012)**

美國 (13)

- 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 (2015)
- **Clevecord (2016)**
- **HPC, Cord Blood (2016)**
- **Kymriah(CAR-T)(2017)**
- LUXTURNA(2017)
- **YESCARTA(CAR-T)(2017)**

紐西蘭 (1)

- **Prochymal, MSC**

In black: autologous

In green: allogeneic

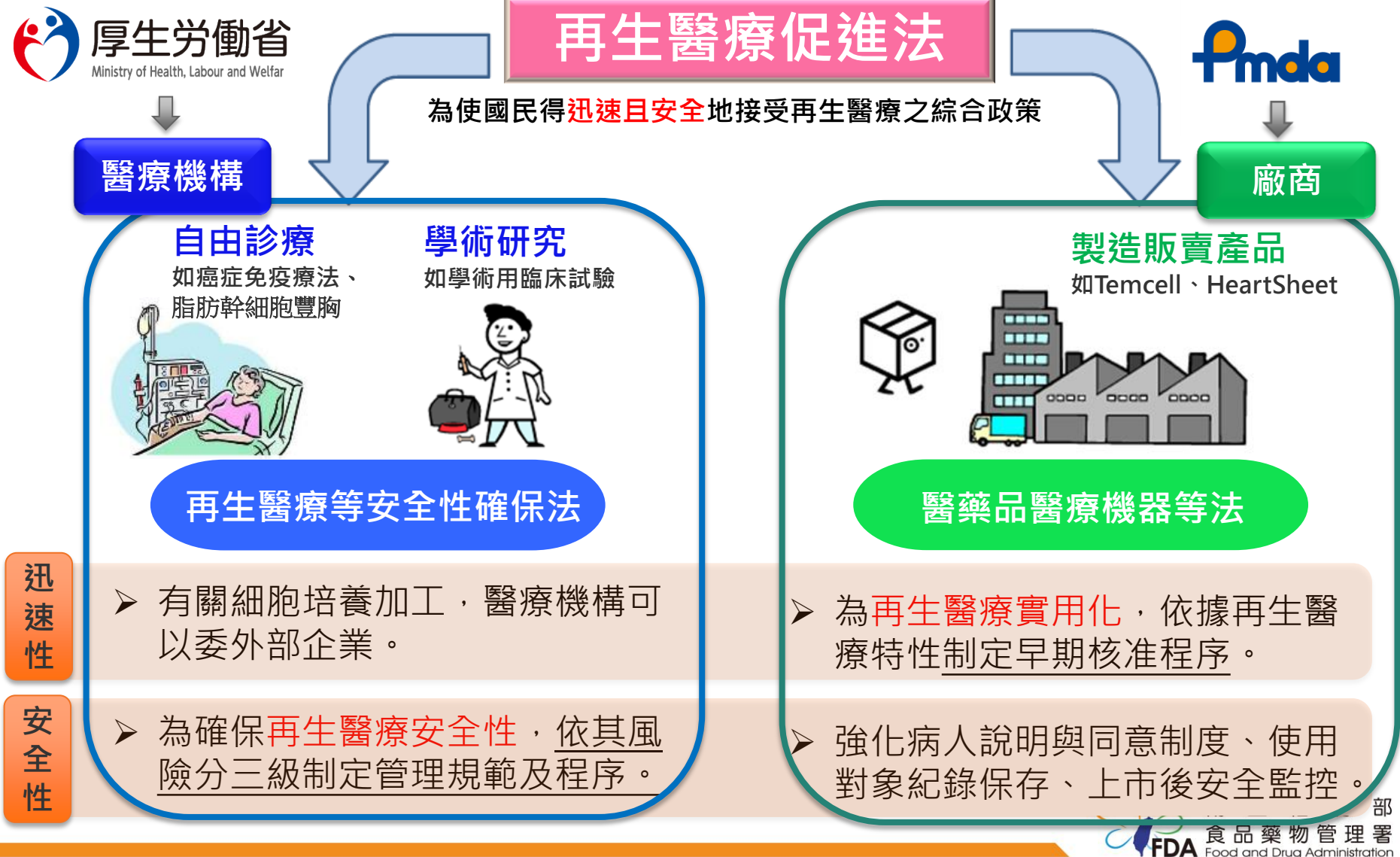


衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

國際細胞及基因治療管理方式

國家	日本 		韓國 	美國 		歐盟 	
特色	雙法雙軌管理		以產品管理為主，但設定例外情況非產品列管。				
權責單位	厚生勞動省 醫政局 (MHLW)	厚生勞動省 (MHLW) 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	再生醫學產品	生物產品	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(RMT)	新興治療產品(ATMP)	
說明	依風險分級管理。(Class 1,2,3)	- 須執行臨床試驗(IND)、查驗登記申請(NDA)。 - 建立「有條件核准」機制。7年內完成療效確認性臨床試驗。	須執行臨床試驗(IND)、查驗登記申請(NDA)。	PHS 361 - 最小操作 - 同源使用 - 不與其他物質併用 - 不產生系統性作用 - 例如硬骨、軟骨、眼角膜等組織物	PHS 351 - 非361者 - 須申請臨床試驗(IND)或查驗登記(BLA)	- 制定再生醫學認定機制及審查規範。 - 協助加速研發再生醫學治療。	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	醫院執行最小操作屬醫療法管理範疇。	取自特定個人後，經由同一外科手術而使用於同一個人。	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。	

日本細胞治療雙軌管理



報告大綱

- ▶ 國際細胞及基因治療管理方式
- ▶ 國內細胞及基因治療管理沿革及現況
- ▶ 國內細胞及基因治療產品相關管理及法規
- ▶ 再生醫療產品管理條例 (草案)
- ▶ 未來規劃

國內細胞及基因治療管理沿革

食藥署成立前(~99.1.1)



醫療技術

例如: PRP、SVF、臍帶血移植...等

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

食藥署成立後(99.1.1~)

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: 自體皮膚細胞培養(八仙塵爆案例) 等



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



業務移轉後面臨問題



- 我國細胞治療大多數為**學術用臨床試驗**，醫生完成試驗後並不申請產品上市，僅希望能開放為**常規醫療技術**，在同一家醫院為病人治療。
- 過去在醫事司時代所執行的人體試驗，全部轉為以『產品』管理，縮減醫生繼續執行細胞治療意願，阻礙台灣細胞治療發展，也影響病人治療權利。
- 外界訴求『**醫療技術**』及『**產品**』並存。



細胞治療相關諮議會

細胞治療



衛生福利部再生醫學及細胞治療發展諮議會

- 2015.11成立
- 政策研擬



再生醫學諮議小組

- 2014.08成立
- 細胞治療臨床試驗及產品之審查

區分產品與醫療技術

向權責單位申請**產品**或**醫療技術**



產品

制定**專法**管理

再生醫療產品管理條例
(草案)



醫事司

醫療技術

修正**特管辦法**※

研議高風險仍須執行人體試驗，低風險納入特管辦法

衛生福利部再生醫學及細胞治療發展諮議會之會議紀錄_105.12.26

1. 目前經臨床使用現況評估後屬不須再執行人體試驗者，或已完成人體試驗惟**申請者無意以產品列管時，得依醫療法第62條特管辦法或常規醫療管理。**
2. 國內細胞治療管理未來仍分**醫療技術**及**產品**二面向管理，權責單位分別為衛生福利部醫事司及食品藥物管理署。
3. 如對「醫療技術」或「產品」判斷、或是否為細胞治療、或人體試驗結果等有疑慮時，可提至諮議會討論。

※特管辦法：特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

報告大綱

- ▶ 國際細胞及基因治療管理方式
- ▶ 國內細胞及基因治療管理沿革及現況
- ▶ 國內細胞及基因治療相關管理
- ▶ 再生醫療產品管理條例 (草案)
- ▶ 未來規劃

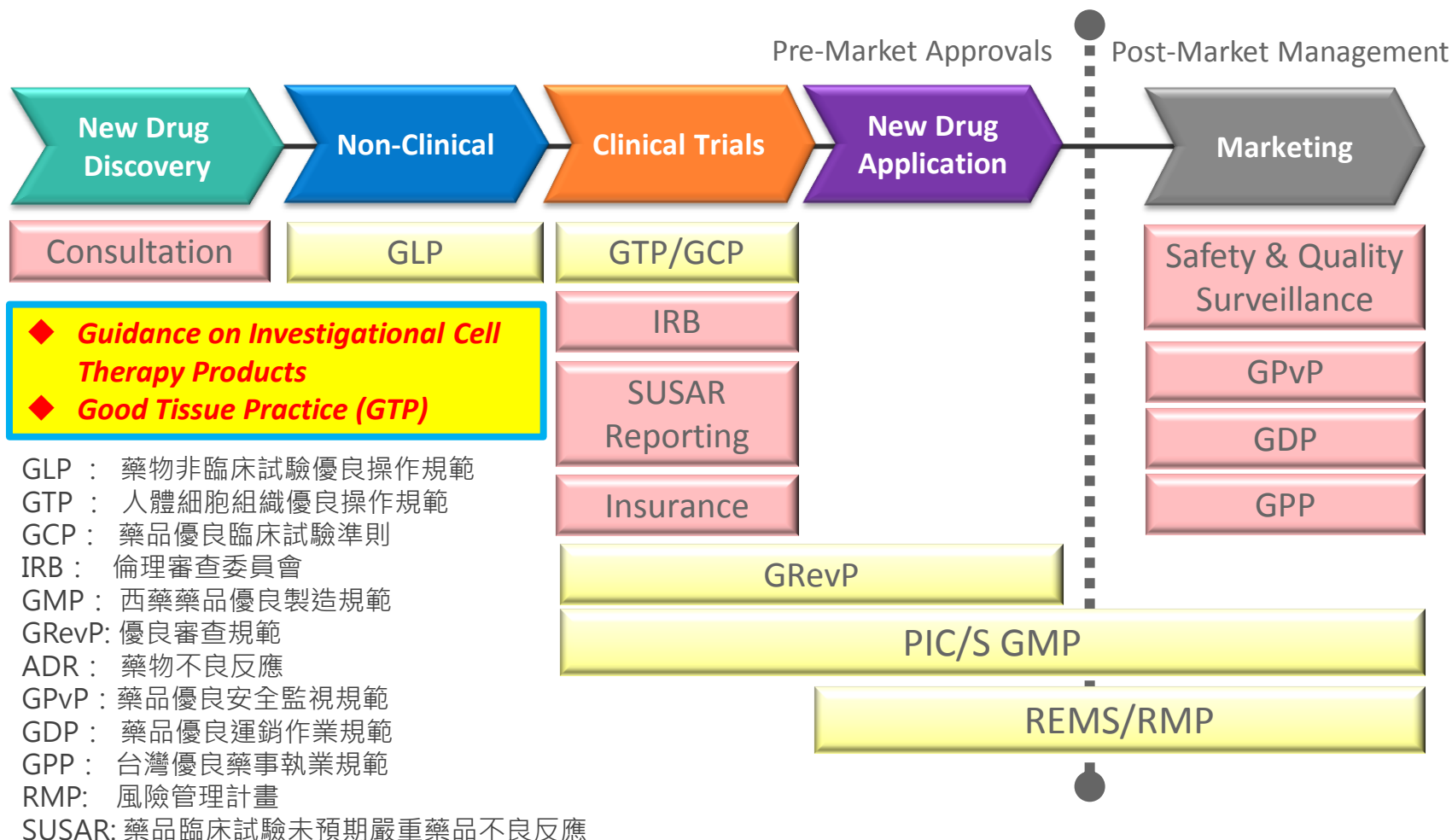
國內目前細胞治療**產品**管理法規

法律	醫療法、藥事法
命令	藥品查驗登記審查準則 人體試驗管理辦法 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)
基準	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基準 人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準 人體細胞組織優良操作規範(GTP)



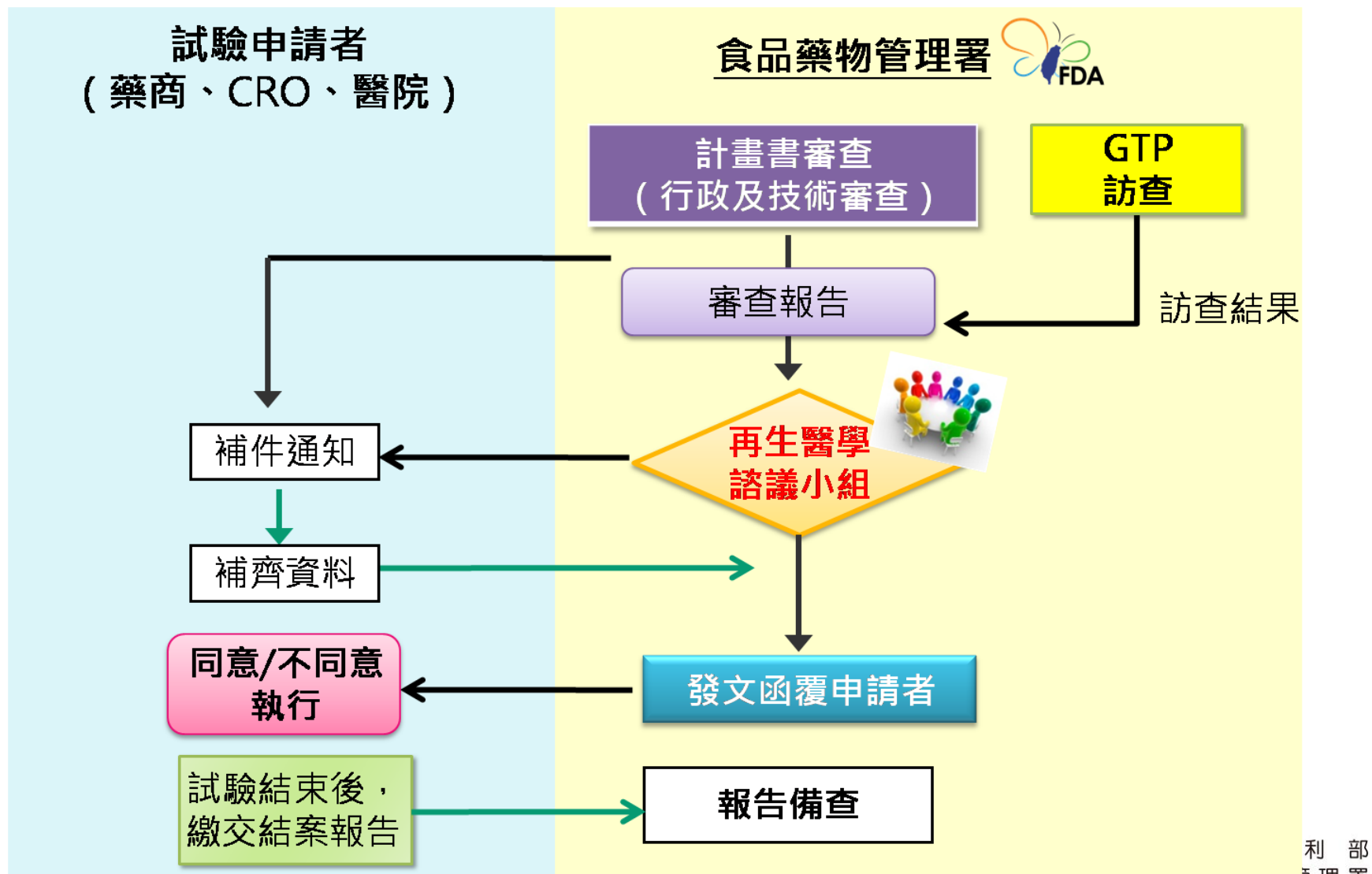
細胞及基因治療產品全生命週期

管理方式基本同藥品



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

細胞治療臨床試驗計畫申請及審查作業流程



細胞治療臨床試驗送件 採「雙軌制」

106.01.17 衛授食字第1051413931號公告

試驗申請者
(藥商、CRO、醫院)

送件前諮詢

雙軌制

依「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」備齊
資料、公文

至台灣藥品臨床試驗資訊網登
錄試驗計畫摘要

紙本資料及電子檔
新申請案: 1式7份
變更案: 1式4份

審查費

向CDE申請送件前諮詢

提供申請人送件前補件機會，供申請人
確認資料齊備與否

不諮詢CDE直接送件

若審查評估技術性資料缺失嚴重者，經
審查後可能直接不准予執行

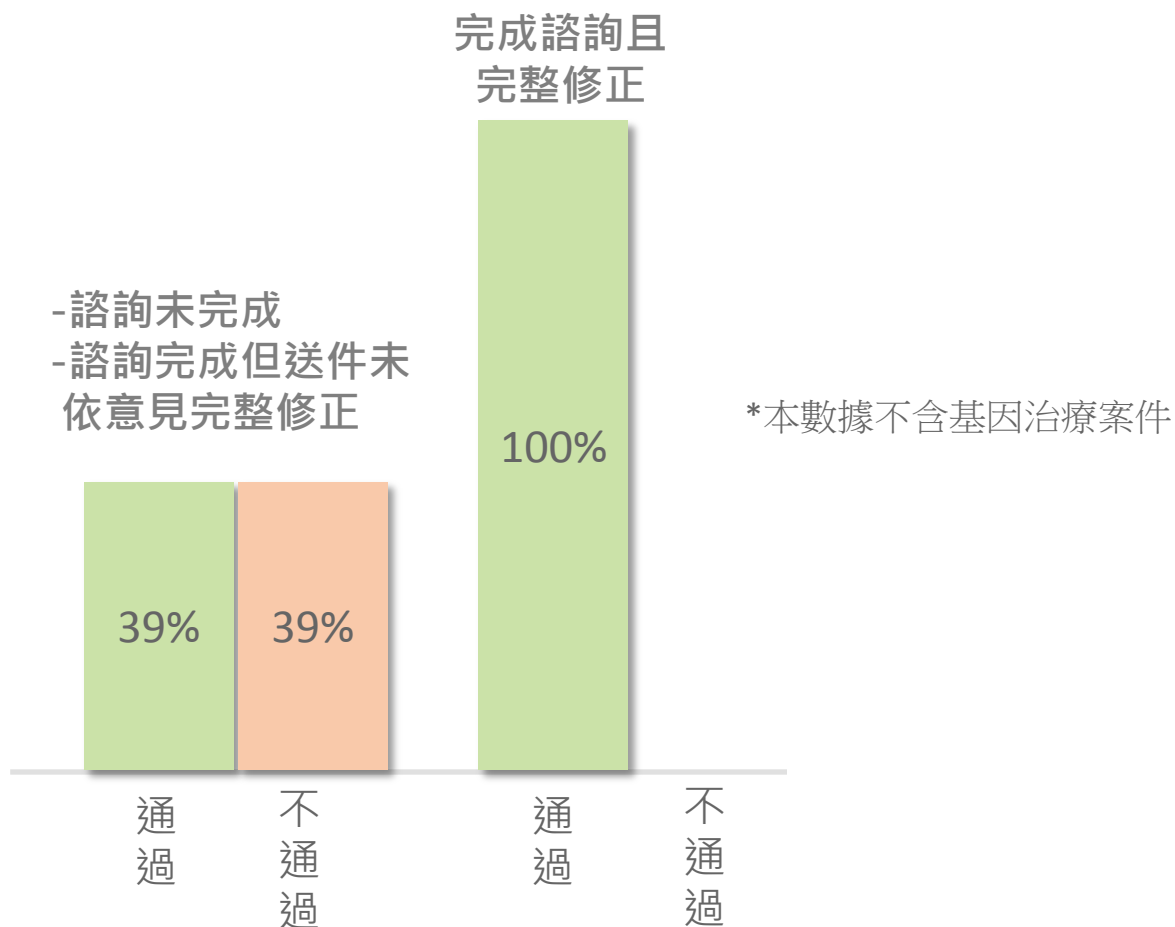
申請人應擔負案件送審文件品質之責，並請於申
請公文上具體敘明該申請案是否經送件前諮詢



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

有否完整諮詢及修正對審查結果之影響

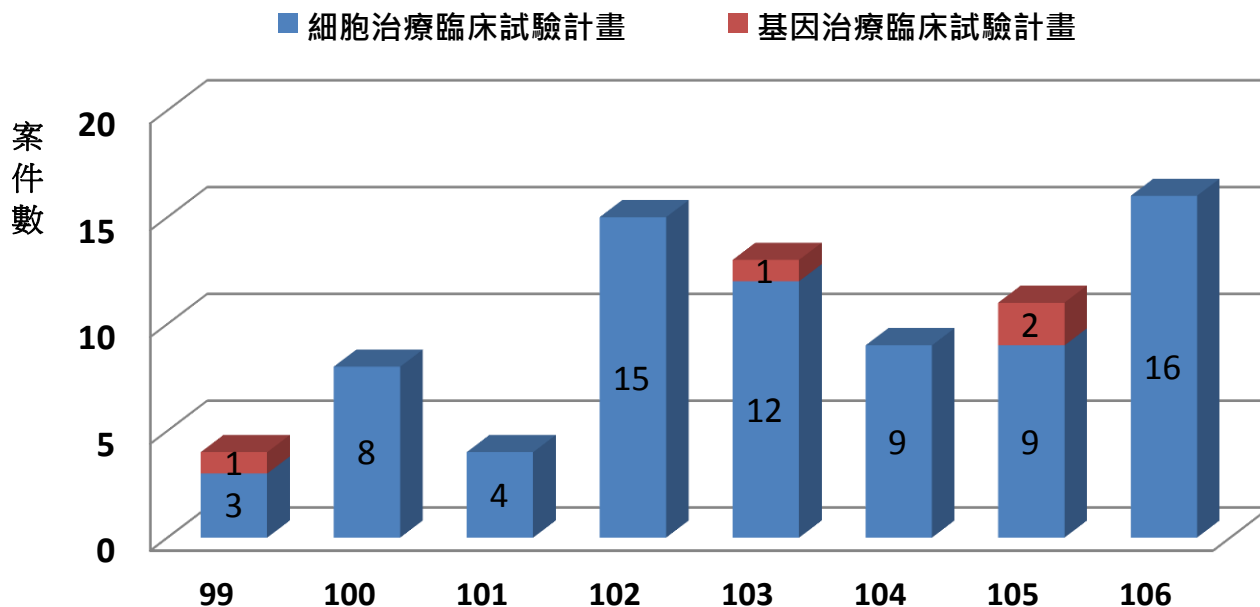
再生諮議會審查後通過率 (含有條件通過)及不通過率



仍建議完整送件前諮詢 (免費)，並依意見完整修正

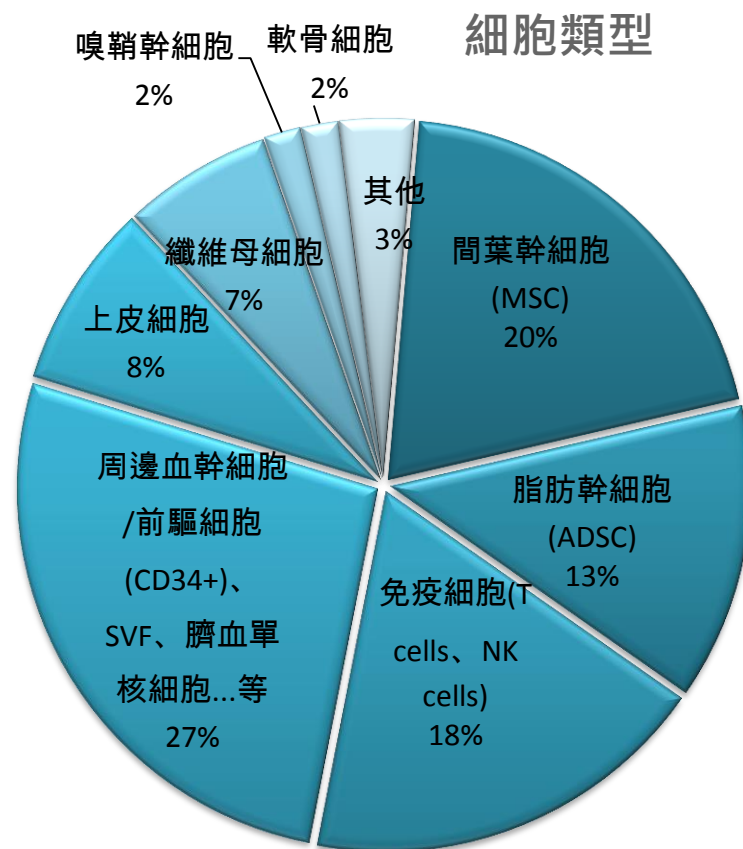
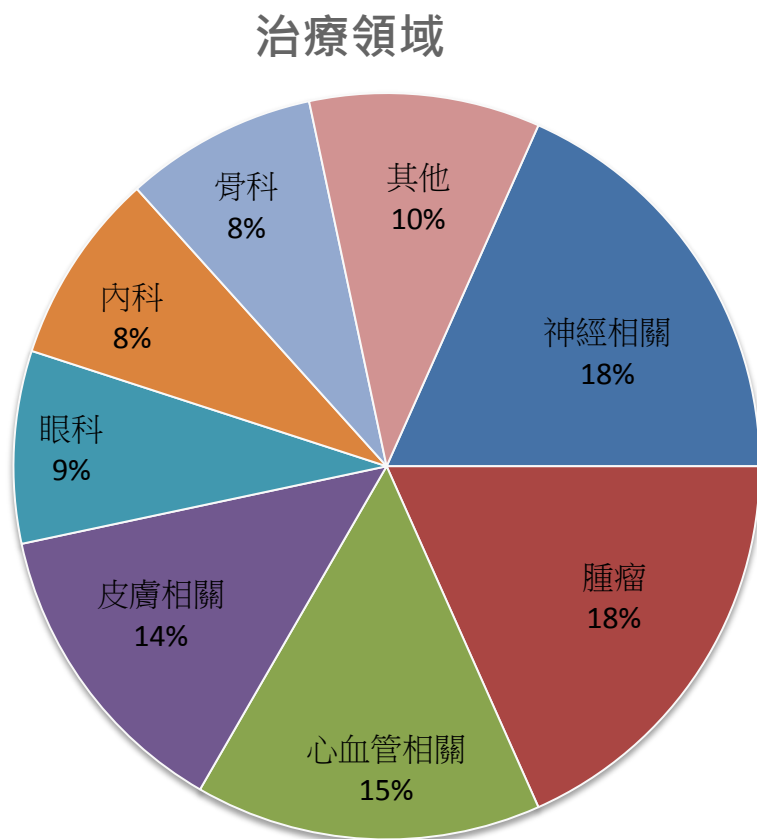
國內細胞治療臨床試驗現況

新興生技產品臨床試驗申請案件分析 (99~106)



案件類別	總受理件數 / 資料不齊退件數 (99~106)	進入審查件數	辦結件數/未辦結(補件中或審查中)件數	核准率(迄106)
細胞治療臨床試驗計畫	76件/16件 (退件率21%)	60件	52件/8件	75% (39件/52件)

細胞治療臨床試驗申請案件類型分析



專案諮詢輔導機制 (早收清單)



加速細胞治療產品研發過程及上市核准



專案諮詢輔導會議

- 專案諮詢輔導起始會議 (kick-off meeting)
- IND或NDA申請前輔導會議 (Pre-filling meeting)
- 廠商會議 (Sponsor meeting)



申請諮詢輔導準備資料

- 充足完備的研發事實及製程資訊
- 臨床前試驗初步顯示安全及療效
- 提供科學證據支持人體臨床使用



案例分享

- 自體樹突細胞治療惡性神經膠質腦瘤
- 低氧培養骨髓間葉幹細胞治療下肢周邊血管疾病、骨關節炎、移植體抗宿主疾病



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

近期與細胞治療管理相關之公告-1

105.4.14人類細胞治療臨床試驗附屬計畫

- 為治療病況已危及生命或嚴重失能，且國內尚無適當醫療方法，亦未能符合我國已核准之人類細胞治療人體試驗參加資格的**特定病人**，提供參與人類細胞治療人體試驗的機會。

- 以**不超過**原人體試驗計畫受試者人數為限。

精神

參加條件

- 與原人體試驗計畫具有**相當適應症**，但未能符合原人體試驗受試者資格者。

人數限制

收費方式

- 和一般人體試驗不同，參加附屬計畫**可向病人收費**，費用依試驗內容而定。

相關「問答集」、「審查流程」、「申請資料檢核表」等文件業於105年11月公告

近期與細胞治療管理相關之公告-2

106.8.10 臨床試驗計畫審查流程精進措施

符合條件

細胞治療 / 基因治療產品臨床試驗計畫「快審機制」

- 原則不提再生諮議會
- 審查時間縮短為30天 (原150天)

- 1 屬多國（須包含十大先進國）多中心、非 first in human 之臨床試驗計畫。
- 2 同實驗室製程之細胞治療 / 基因治療產品於國內已核准執行過臨床試驗，申請供學術研究用（Investigator initiated）之臨床試驗計畫之臨床試驗計畫。惟屬該細胞治療/基因治療 基因治療產品之樞紐試驗者，不適用。



報告大綱

- ▶ 國際細胞及基因治療管理方式
- ▶ 國內細胞及基因治療管理沿革及現況
- ▶ 國內細胞及基因治療相關管理
- ▶ 再生醫療產品管理條例 (草案)
- ▶ 未來規劃

106.7 TFDA公告細胞及基因治療產品管理法(草案)

公告周知「細胞及基因治療產品管理法(草案)」徵求各界意見。【發布日期：2017-07-26】

主旨：為增進民眾接受新興科技治療之可近性及促進國內細胞治療產業發展，本署公告周知「細胞及基因治療產品管理法(草案)」(附件)廣納各界意見，詳如說明段，請查照。

說明：

一、依據行政院秘書長105年9月5日院臺規字第1050175399號函辦理。

二、旨揭草案公開於本部網站「公告訊息」網頁，及本部食品藥物管理署網站「公告訊息」網頁，對於草案內容有任何意見或修正建議者，請於本草案刊登網站次日起60日內，將書面意見函送本部食品藥物管理署：

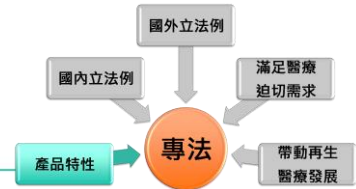
(一) 承辦機關：衛生福利部食品藥物管理署

(二) 地址：115-61 台北市南港區昆陽街161-2號

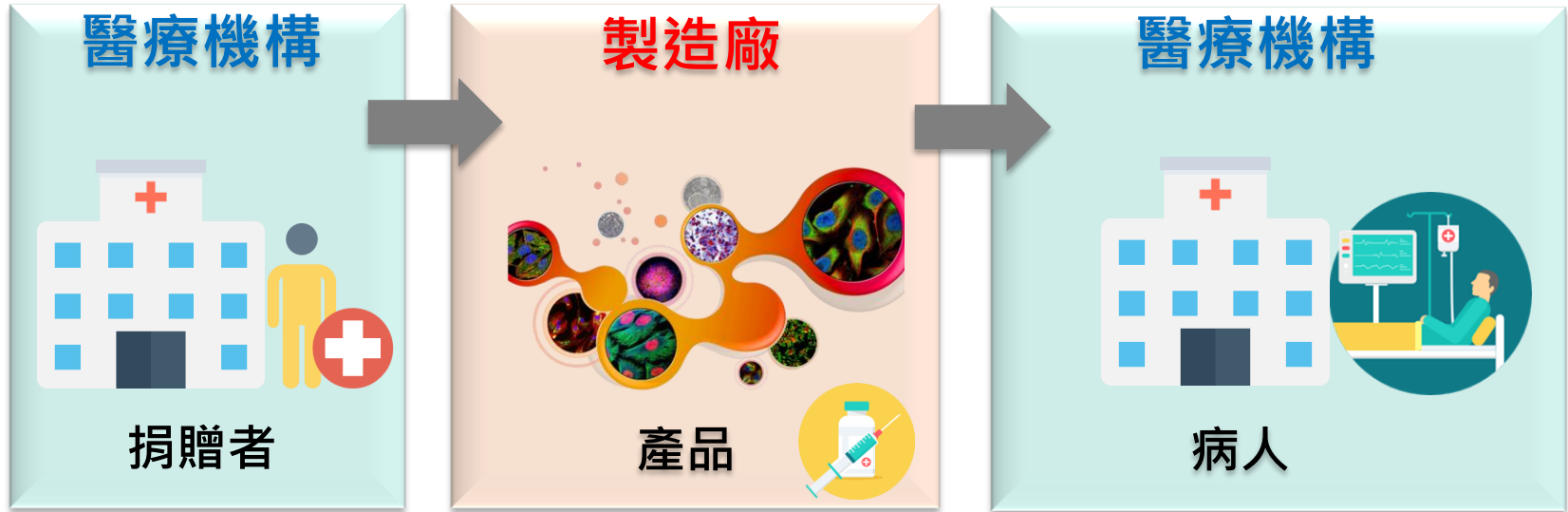
📄 檔案下載

- 細胞及基因治療產品管理法(草案)

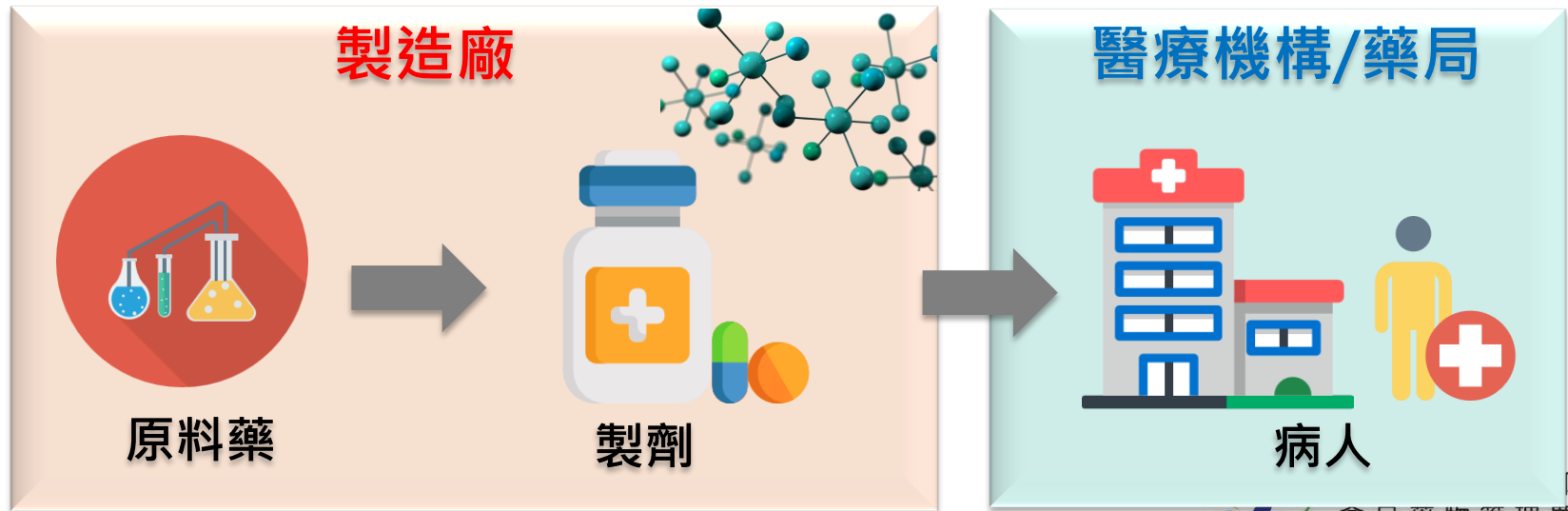
產品特性



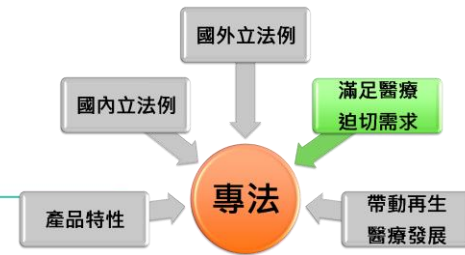
細胞治療產品



化學製劑



滿足醫療迫切需求



934
Clinical trials underway
worldwide by end of Q3 2017

Ph. I: 307
Ph. II: 548
Ph. III: 79

Number of Clinical Trials Utilizing Specific RM/AT Technology: Q3 2017

Gene Therapy &
Gene-Modified Cell Therapy

Total: 566

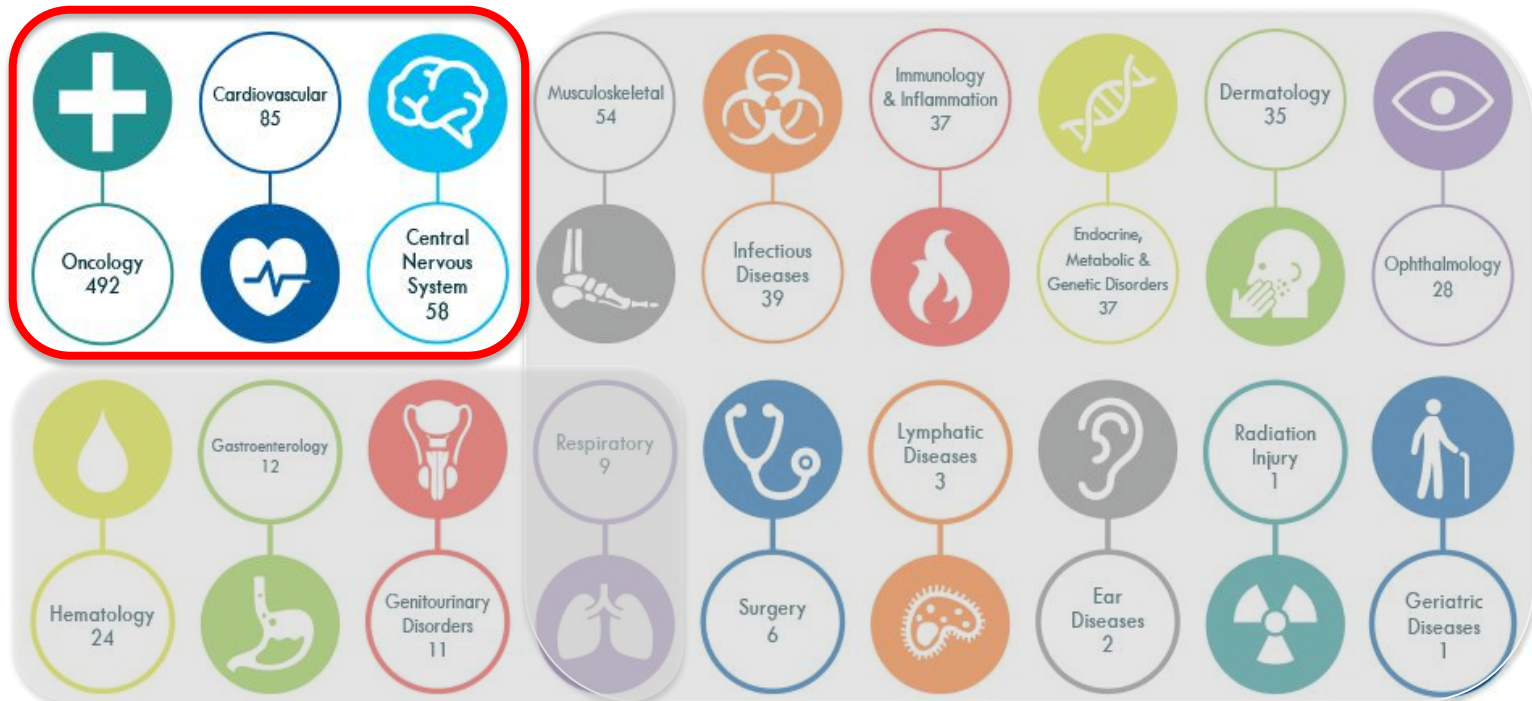
Cell Therapy

Total: 607

Tissue Engineering

Total: 18

2017 Q1-3 全球約有934項再生醫療臨床試驗正在進行，其中53%治療癌症、10%治療心血管疾病、6%治療退化性神經相關疾病。



國內立法例

藥事之管理，依
本法之規定。
藥事，指藥物、
藥商、藥局及其
有關事項。
共計10章106條

藥事法

罕見疾病防治及藥物法

管制藥品 管理條例

管制藥品之管理，
依本條例之規定。
共計6章44條

血液製 劑條例

為提昇血液製劑
之安全與品質及
確保其穩定供
應，以維護國民
健康。
共計19條

特別法

為防治罕見疾病之發生，及早診斷
罕見疾病，加強照顧罕見疾病病
人，協助病人取得罕見疾病適用
藥物及維持生命所需之特殊營養食
品，並獎勵與保障該藥物及食品
之供應、製造與研究發展。
共計34條



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

專法與專章之比較



專法模式		藥事法 專章模式
◎	立法目的	X
◎	細胞治療、基因治療 產品之特性	X
△	外國立法例	△
◎	國內立法例 (法律體系及前例)	X
◎	相關主體之整體利益	X

◎代表為宜、X代表不宜、△代表皆可

不同權責單位及規範對象

業者製造或輸入



產品

商品化、規格化

製程達標準且一致

可預先大量製備

非個案使用

取得許可證可販售



醫療技術

個別化、差異化

客製化製備

依個案少量製備

主要為個案使用

供特定醫療機構用

學術研究



自由診療



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



再生醫療產品管理條例(草案)架構

-107.1.23召開說明會
-專家會議研擬討論

- 立法目的
- 主管機關
- 名詞定義
- 販賣製造業者



- 查驗登記
- 變更登記
- 許可證展延

- 附附款之暫時性許可
- 療效驗證試驗

- 捐贈者合適性
- 知情同意
- 製造及運銷規範
- 暫時性許可之製造及運銷規範

- 執法機關
- 施行日期

- 安全監視
- 來源及流向管理



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

草案修正重點 -1

再生醫療 產品管理 條例(草案)

- 1 修正法案名稱
- 2 刪除細胞及基因治療產品商資格
- 3 明訂暫時性許可之條件
- 4 明確規範製造標準
- 5 修正上市後資料管理及維護
- 6 修正罰則
- 7 刪除廣告規定

草案修正重點 -2

修正重點	說明
1. 名稱修訂為「再生醫療產品條例」	考量本草案管理範疇包含細胞治療產品、基因治療產品及組織工程產品，將統稱為「再生醫療產品」。另，參考國內立法例，如管制藥品、血液製劑等皆為專屬條例，因本專法為藥事法之特別法，將改以「條例」稱之。
2. 刪除細胞及基因治療產品商	考量目前藥商已有完善登記與管理制度，且細胞及基因治療產品乃藥品之一種，需要受過專業訓練人員對於產品製造、運送、投予提供專業服務。將明訂再生醫療藥品之販賣業者及製造業者，屬藥事法規定之藥商。
3. 明定暫時性許可之條件	暫時性許可制度係於病人急迫需求(unmet medical need)，且考量合理之風險利益後核准先行上市，以顧及民眾儘速使用再生醫療產品之權利，並同時鼓勵產業研發製造。
4. 明確規範製造標準	針對再生醫療產品之特異性，明確制定再生醫療產品優良製造及運銷準則規範，包含暫時性許可之產品。

草案修正重點 -3

修正重點

說明

5.修正上市後資料管理維護

原條文要求廠商建立登錄系統並維持30年係參考歐盟相關規定，惟其意旨為建立與保存供應來源及流向等資料，以利長期病人安全性之追蹤。考量業者反映本條文有窒礙難行之處，故研議修正，再生醫療產品之製造、販賣者及醫事機構應建立供應來源及流向之資料，**相關資料之範圍、保存方式與期限及其他應遵行事項之辦法，由中央主管機關定之。**

6. 罰則

原參照藥事法偽禁藥之精神制定，許多業者回應罰則過重。**考量本條例未規定者，依藥事法及其他相關法律之規定，此次修正罰則部分，將針對再生醫療產品特別規定制定，例如:捐贈者和適性判定。**

7.廣告

考量藥事法針對廣告條文已有明確規範，**刪除本條文並準用藥事法規定。**

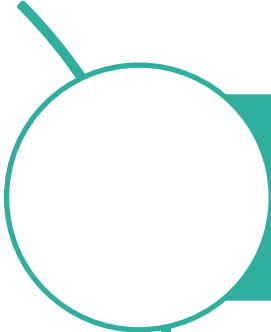


報告大綱

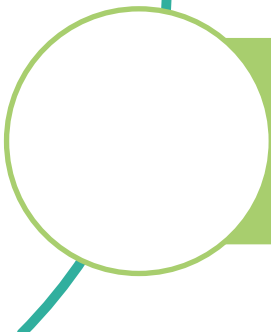
- ▶ 國際細胞及基因治療管理方式
- ▶ 國內細胞及基因治療管理沿革及現況
- ▶ 國內細胞及基因治療相關管理
- ▶ 再生醫療產品管理條例 (草案)
- ▶ 未來規劃

未來規劃

規劃
重點



公布再生醫療產品專法



加速細胞/基因治療臨床試驗案審查速度

相關規範及配套



再生醫療產品查驗登記準則

查驗登記、展延及變更等相關審查程序規定

捐贈者合適性判定辦法

確保產品符合安全、無疾病傳染等風險性

捐贈者知情同意公告

明確告知涉權益及風險並簽署同意

上市後安全監視辦法

加強上市後管理以保障病人安全

再生醫療產品流向資料管理公告

維護產品供應來源及流向之資料。

再生醫療產品優良製造及運銷準則規範

明定再生醫療產品之製造及運銷標準以確保品質。



Thank You for Your Attention

