

我國再生醫療製劑管理現況

衛生福利部食品藥物管理署

藥品組

洪文怡 高級審查員

108年8月21日



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

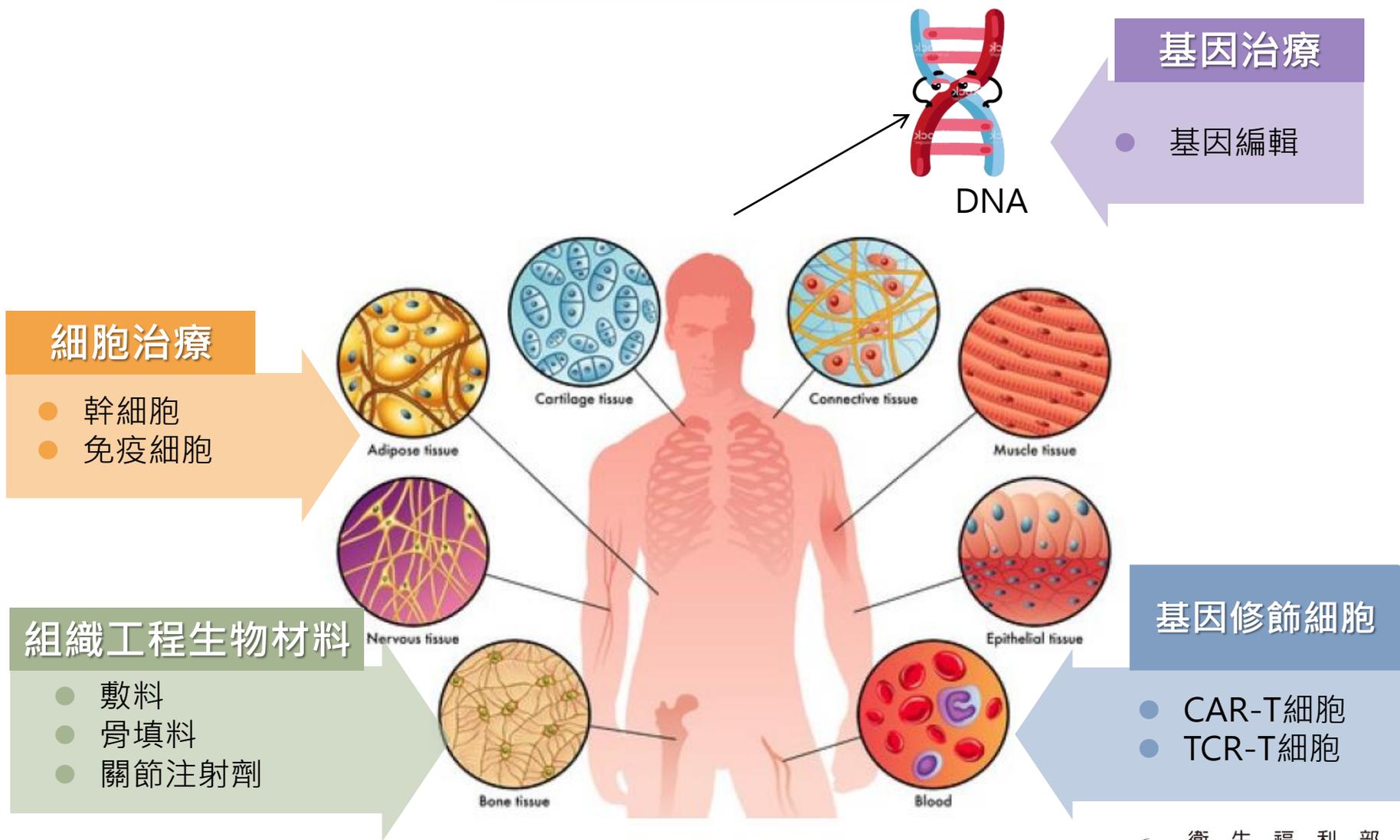
<http://www.fda.gov.tw/>

大綱

- + 再生醫療製劑管理法規架構
- + 我國再生醫療製劑管理法規沿革與管理現況
- + 再生醫療製劑申請與審查流程
- + 未來展望



再生醫療製劑類型



再生醫療製劑的管理原則—依風險程度

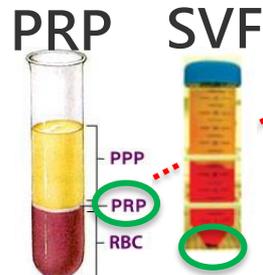
風險程度

高

低

同源使用程度

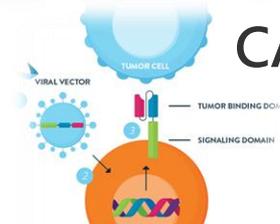
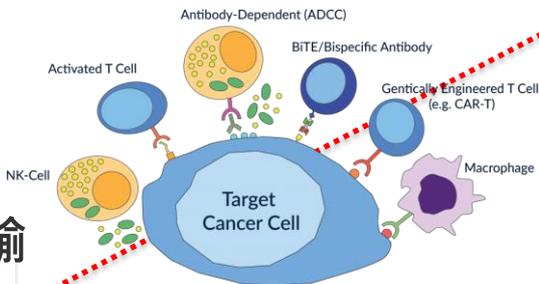
操作程度



周邊血幹細胞回輸

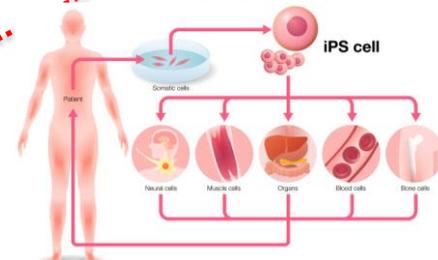


免疫細胞療法

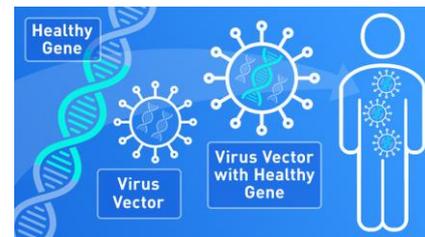


CAR-T治療

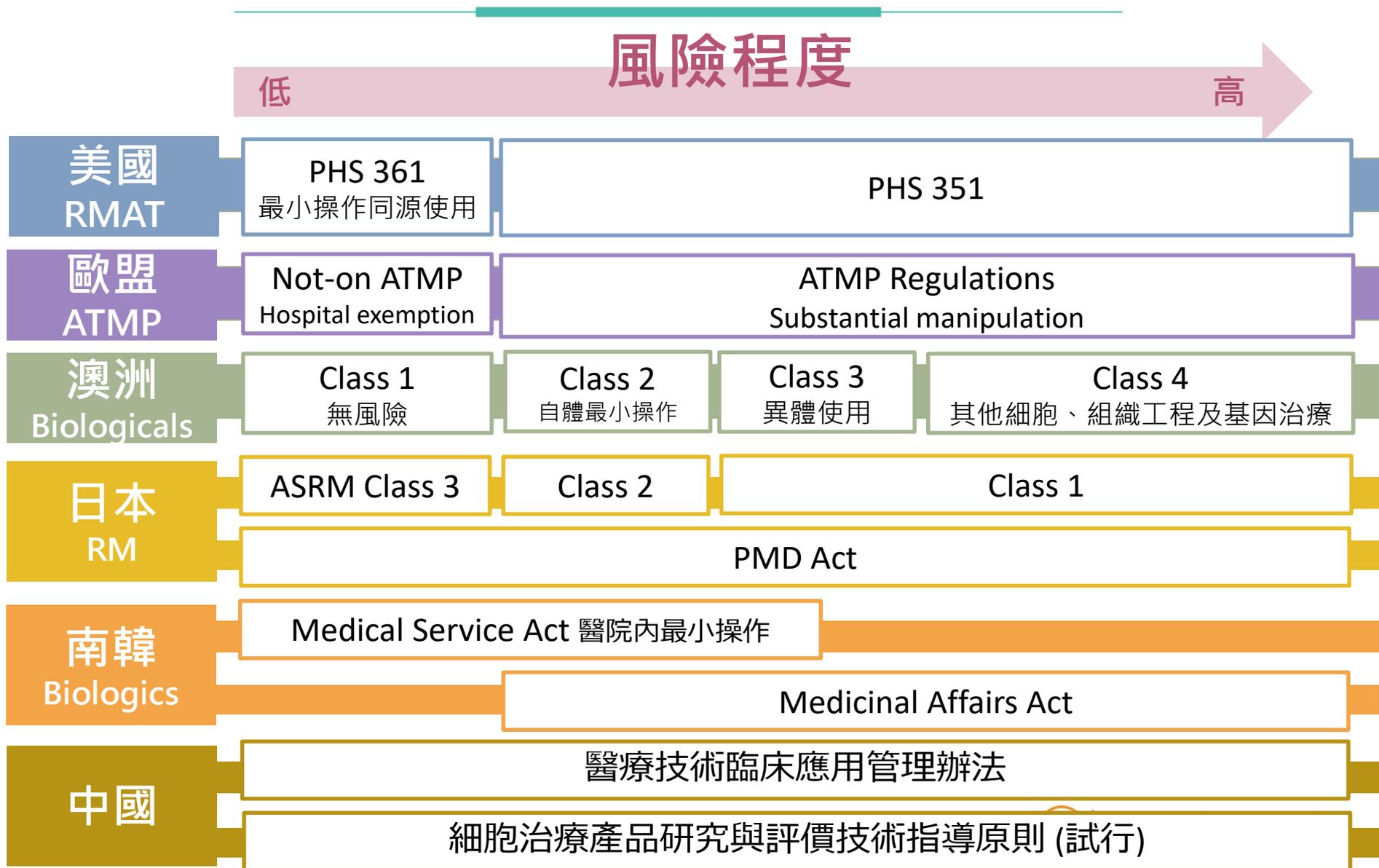
iPSC細胞治療



基因治療



再生醫療製劑的管理原則



我國再生醫療管理法規沿革

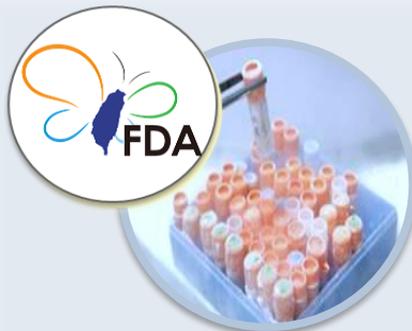
BEFORE 2010



依醫療技術管理

- 醫療法
- 人體試驗
- 醫事審議會
- 臍帶血移植、自體 CD34⁺移植

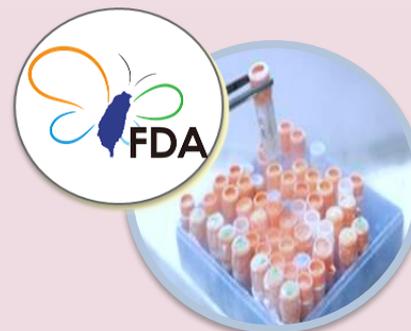
AFTER 2010



依藥品管理

- 藥事法
- 藥品臨床試驗
- 藥諮會、再生諮議會
- 臨床試驗階段、學術研究為主

SINCE 2018

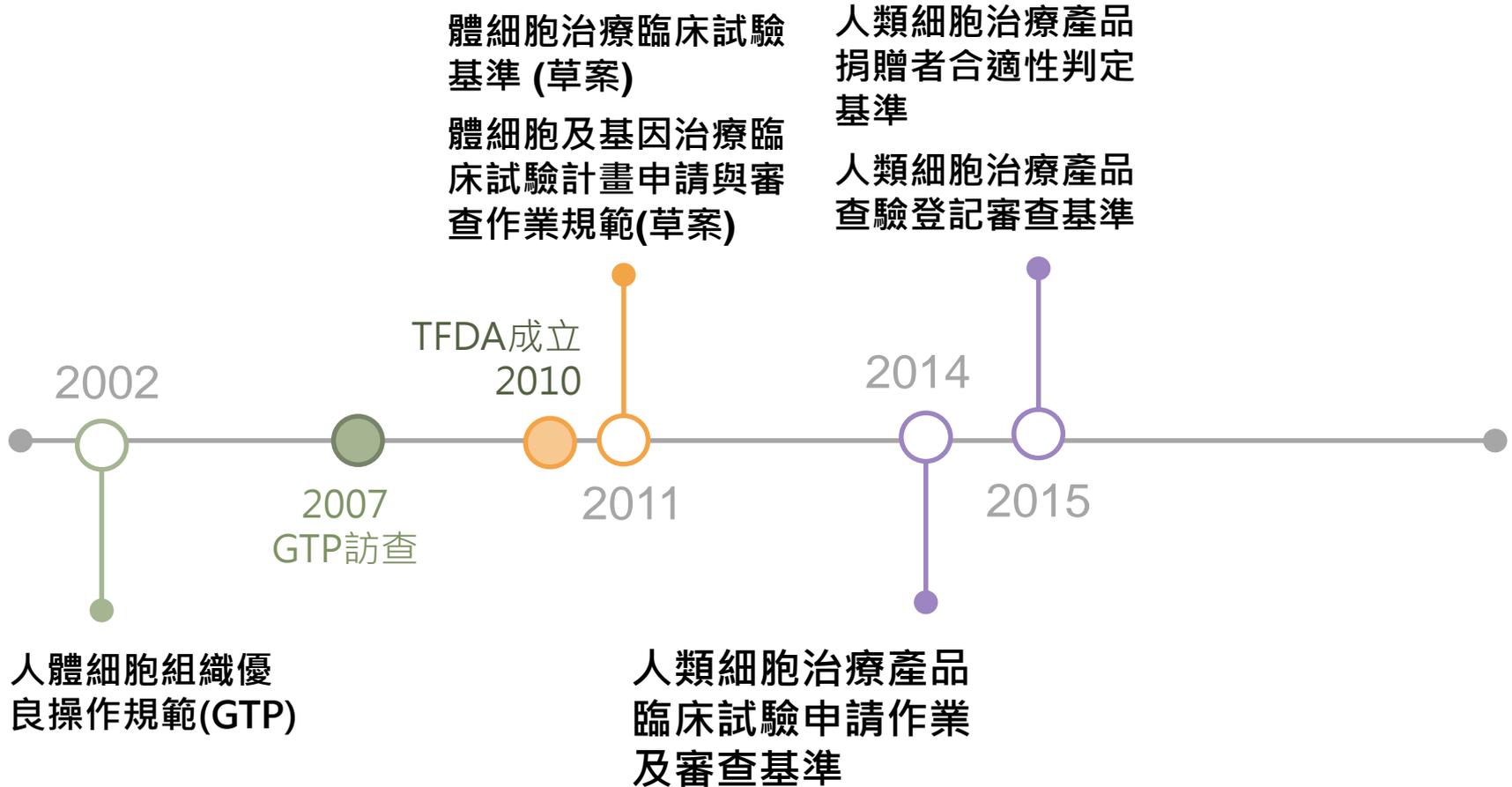


再生醫療製劑



細胞治療技術

我國再生醫療管理規範



契機

104.7

- 104年6月27日八仙樂園粉塵爆炸事件，衛福部同意專案輸入日本已上市自體皮膚細胞培養產品(JACE)，供嚴重燒燙傷病人治療，開啟國內首次應用細胞治療產品之契機。

104.10

- 民眾陳情赴日治療，國發會平台連署議題「讓癌症免疫細胞療法修法法案，於104年12月底前進立院」。衛福部研擬制定「人體試驗附屬治療計畫」。
- 成立部級諮議會，研議國內細胞治療政策及方向。

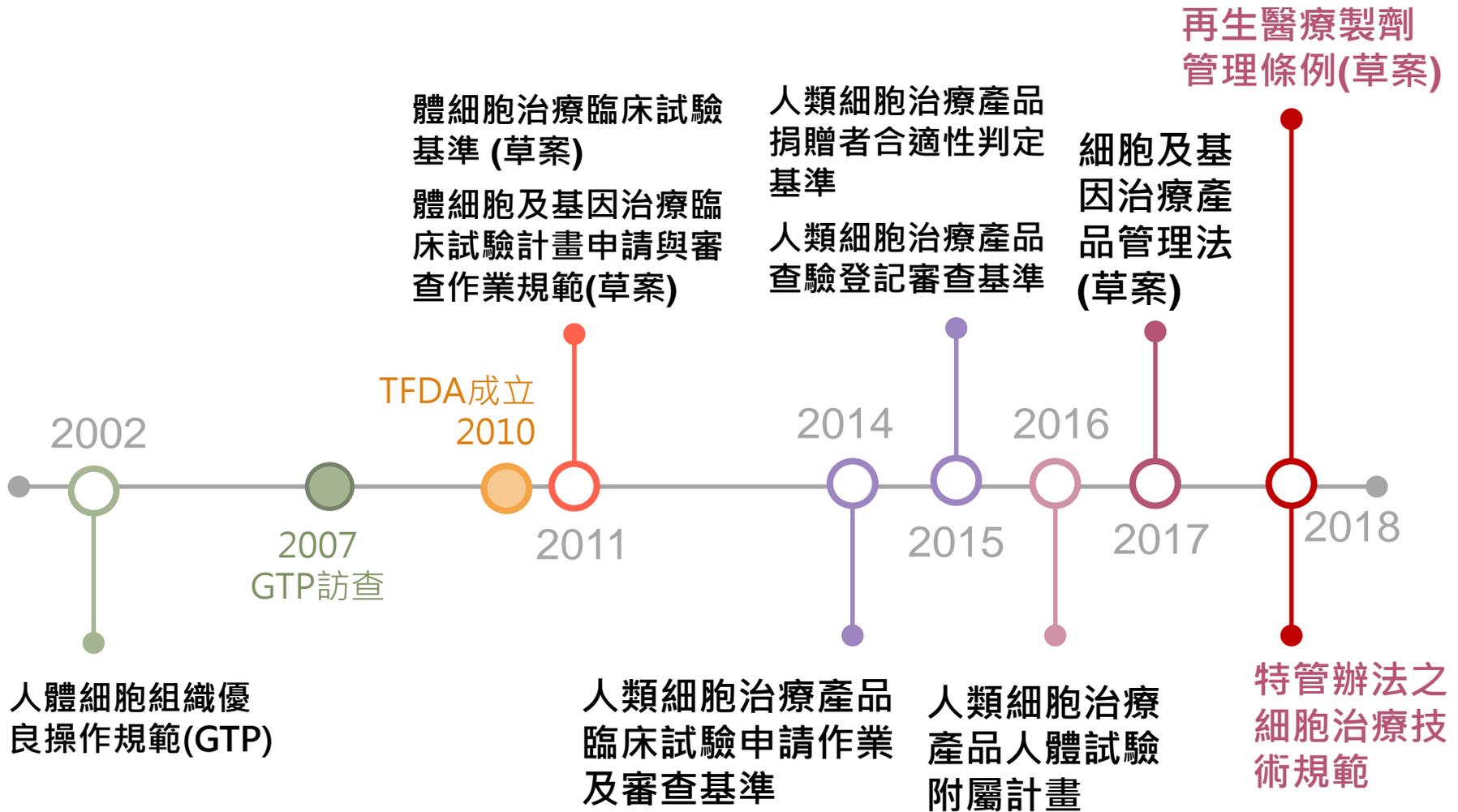
105.12

- 第5次衛福部再生醫學及細胞治療發展諮議會決議
- 國內細胞治療管理未來分醫療技術及產品雙軌管理，權責單位各為醫事司及食藥署，朝立法努力。

106.7

- 函知「細胞及基因治療產品管理法草案」，並同步於「公共政策網路參與平臺眾開講」蒐集各界意見為期60天，共收得209項修正建議。

細胞治療法規管理沿革



管理界定範圍

細胞治療技術



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

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

藥事法相關規定

再生醫療製劑管理條例(草案)

藥商



如：八仙塵爆專案進口細胞治療產品JACE



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

再生醫療相關諮議會

再生醫療



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
- 特管法申請案



食品藥物管理署

再生醫學諮議小組

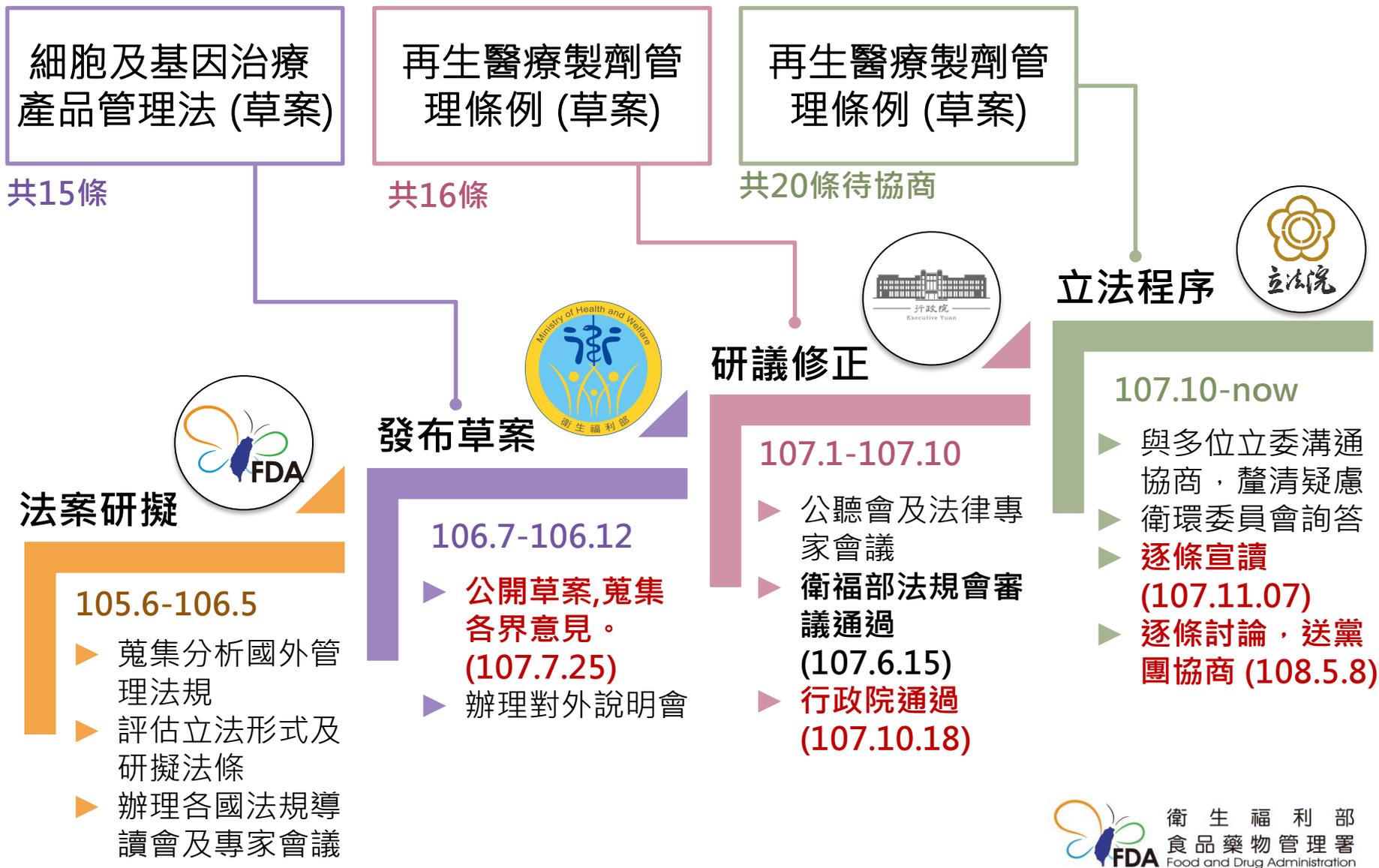
- 2014.08成立
- 細胞治療臨床試驗及查登申請案

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"> ●血液惡性腫瘤 (hematological malignancies) <ul style="list-style-type: none"> •白血病 (不包括慢性骨髓白血病之慢性期) •淋巴瘤 •多發性骨髓瘤 ●慢性缺血性腦中風 ●嚴重下肢缺血症 |
| 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"> ●血液惡性腫瘤 (hematological malignancies) 經標準治療無效 ●第一至第三期實體癌 (solid tumor)，經標準治療無效 ●實體癌第四期 |
| 自體脂肪幹細胞移植 | <ul style="list-style-type: none"> ●慢性或滿六週未癒合之困難傷口 ●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 ●皮下及軟組織缺損 ●退化性關節炎及膝關節軟骨缺損 ●其他表面性微創技術之合併或輔助療法 |
| 自體纖維母細胞移植 | <ul style="list-style-type: none"> ●皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復 ●皮下及軟組織缺損 ●其他表面性微創技術之合併或輔助療法 |
| 自體骨髓間質幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell) 移植 | <ul style="list-style-type: none"> ●退化性關節炎及膝關節軟骨缺損 ●慢性缺血性腦中風 ●脊髓損傷 |
| 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)

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
資料保存

招募廣告、藥害救濟、
罰則、施行日期

其他



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

再生醫療製劑管理條例

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

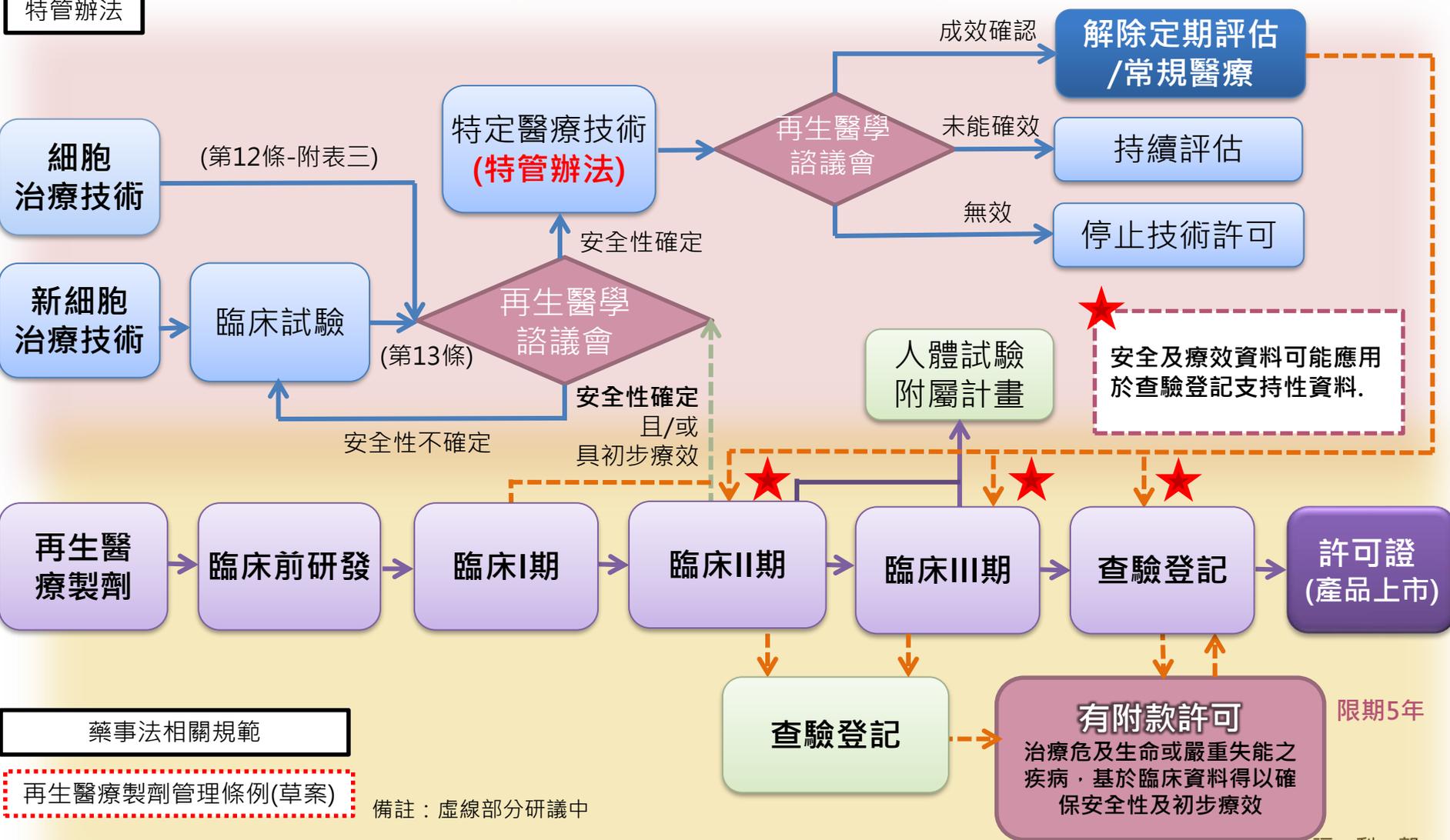
再生醫療製劑優良製造及運銷準則

明定製造及運銷標準以確保品質

母法公布施行後6個月內完成配套子法之發布，至遲不得逾法律公布施行後1年

我國再生醫療管理架構

特管辦法



藥事法相關規範

再生醫療製劑管理條例(草案)

備註：虛線部分研議中

醫療技術與產品管理間之鍵結

醫療技術

藥品製劑

Past

〈醫療法〉

- 所有細胞及基因治療臨床研究
- 不區分細胞治療風險程度

〈藥事法〉

- 依藥品管理

Now

〈特管辦法〉

- 低風險者：正面表列並經審查後，有條件核可施行。
- 高風險者：須提供臨床試驗資料佐證，經審查後，有條件核可施行。

〈再生醫療製劑管理條例〉(草案)

- 全生命週期管控
- 確保安全性、具初步療效證據時，核予有附款許可
- Donor及Patient權益維護

Future

〈再生醫療製劑管理條例〉 及配套規範

銜接雙軌管理模式

Patient-Focused Drug Development (PFDD)

Application based on Real World Data

現行管理法規架構

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

上市前把關

上市後監控



諮詢輔導

優良實驗室操作
規範 (GLP)

臨床試驗查核
(GCP)

查驗登記
(NDA)

臨床試驗計畫
審查 (TFDA/IRB)

再生醫療製劑管理條例 (草案)

人體細胞組織優
良操作規範 (GTP)

不良事件通報(ADR)

人類細胞治療產
品臨床試驗申請
作業與審查基準

安全監視及警訊蒐集 (GPvP)

基因治療臨床
試驗基準 (草案)

藥品優良運銷作業規範(GDP)

風險管理計畫 (REMS/RMP)

優良審查規範 (GRevP)

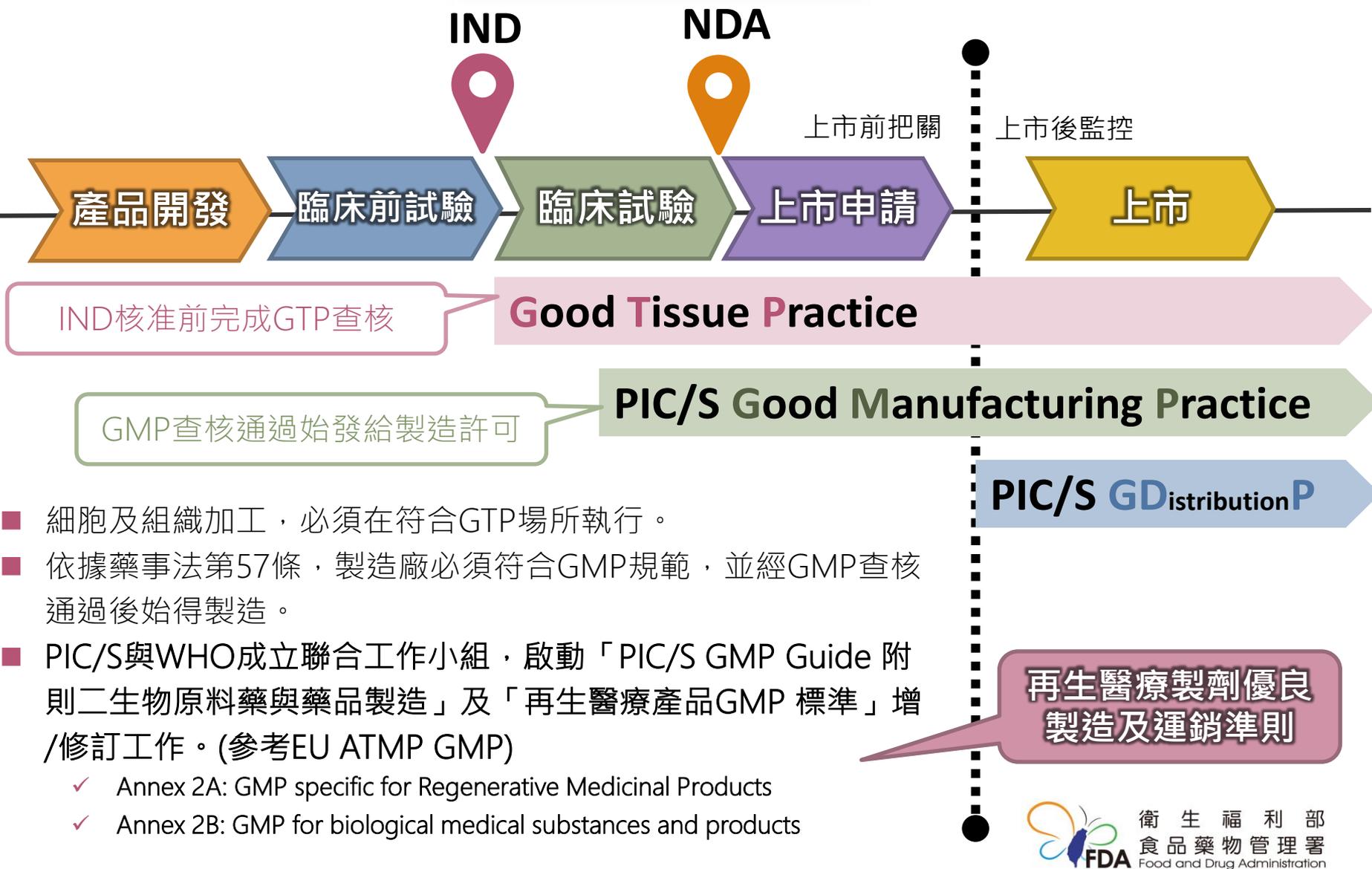
生產源頭管理

產品風險管理

藥品優良製造規範 (PIC/S GMP)



再生醫療製劑製造與運銷





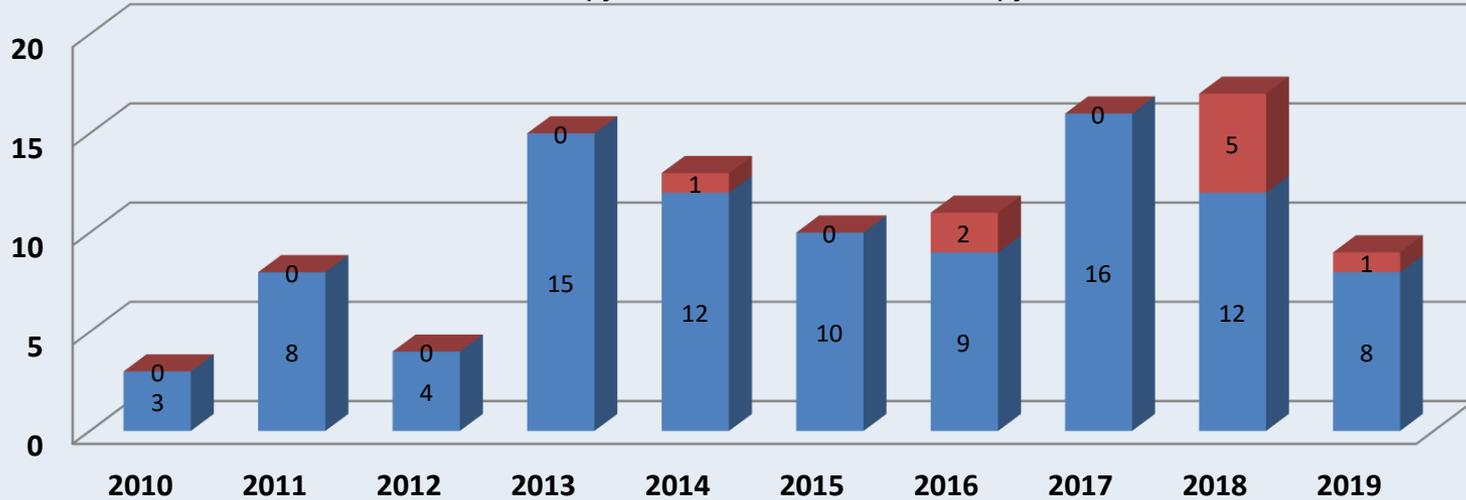
國內再生醫療製劑發展現況

Cell/ Gene therapy IND Statistics

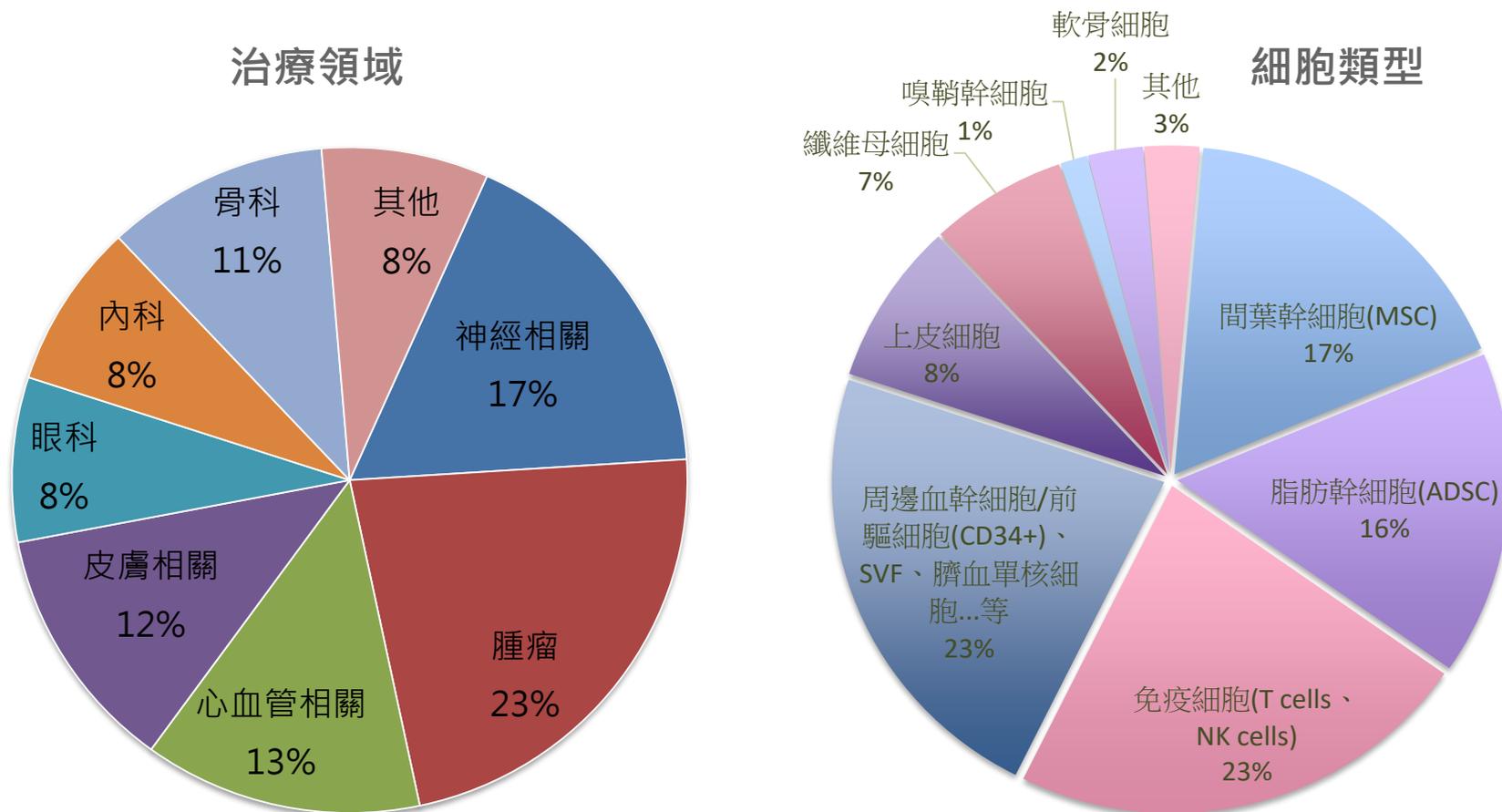
(2010~2019.7)

■ Cell therapy ■ Gene therapy

Application



細胞治療臨床試驗申請案件類型分析



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

人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準

103.09.17公告

108.01.09預告修正

讓廠商了解申請臨床試驗需檢附之資料及內容，以作為計畫主持人準備臨床試驗請資料之參據

第一章 總則

第二章 申請與審查作業程序

第三章 臨床試驗審查基準 - 製程與管控

第四章 臨床試驗審查基準 - 非臨床試驗

第五章 臨床試驗審查基準 - 臨床試驗設計考量

第六章 附件



附件十四 人類細胞治療產品臨床試驗申請技術性資料 審查重點表



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

第二章 申請與審查作業程序



申請資格、檢齊資料

- 教學醫院或藥商
- 主持人及協同主持人應受過GCP訓練；主持人具備人體試驗管理辦法第四條所定資格
- 附件一 申請人體細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料



上網登錄

- 至「台灣藥品臨床試驗資訊網」
(http://www1.cde.org.tw/ct_Taiwan/)
登錄臨床試驗計畫摘要等資訊



送件前諮詢

研發策略、臨床試驗、
送件前諮詢等

http://www.cde.org.tw/consultation_services/



送件、繳費

- 新案審查規費30,000元，紙本1份，光碟電子檔7份
- 變更案審查規費5,000元，紙本1份，光碟電子檔4份
- 附件二 光碟電子檔目錄



附件一 申請人體細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料

1. 申請公文

- 公文應敘明申請事由、試驗計畫資訊，含試驗醫院、試驗主持人、試驗名稱、計畫書編號、試驗類別（學術研究或查驗登記用）等，並載明所檢送文件內容及各項文件之版本日期

2. 人民申請案—案件類別表。

3. 人民申請案—案件基本資料表

- 請至[本署網頁>業務專區>藥品>臨床試驗\(含BE試驗\)專區>臨床試驗相關表單及統計](#)下載。

4. 試驗委託者之藥商執照影本

- 申請者若為醫院，請附醫院證明。若委由受託研究機構提出申請，須檢附試驗委託者之藥商執照影本及委託書。

5. 人體研究倫理審查委員會同意臨床試驗證明文件，或請說明是否為平行送審案。

6. 若有國外上市證明或國外衛生主管機關或國外人體研究倫理審查委員會同意進行臨床試驗證明，請檢附之。

附件一 申請人體細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料

7. 人類細胞治療產品臨床試驗計畫內容摘要表 (附件六) 。
8. 計畫書中、英文摘要 (附件七及附件八) 。
9. 臨床試驗計畫書 (附件九) 。
- 請依據藥品優良臨床試驗準則辦理，須加註版本與日期，且須由試驗主持人簽章。
10. 試驗主持人與協同研究人員之學經歷表 (格式不限，可參考如附件十格式。須由試驗主持人簽名) 及試驗主持人符合「人體試驗管理辦法」之相關訓練時數證明。
11. 受試者同意書，須加註版本與日期，且須由試驗主持人簽名
- 請參照106年8月22日衛授食字第1061407372號公告「藥品臨床試驗受試者同意書格式」
12. 個案報告表 (Case Report Form，如有請提供) 。
13. 臨床試驗可能之損害補償及相關文件 (如：保險證明文件) 。

附件一 申請人體細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料

14. 主持人手冊 (Investigator Brochure)

- 內容包含人類細胞治療產品特性、製程與管控、非臨床試驗及臨床試驗資料、有關文獻報告等，資料準備請參考本基準第三章至第五章。

15. 人類細胞治療產品品質證明文件

- 製造原料、最終產品檢驗規格成績書及產品安定性試驗，必要時得要求檢送製造管制標準書、批次製造紀錄。

16. 若為療效確認性試驗使用受試者自行填寫之評估量表作為主要療效指標，須檢附經確效認定 (validated) 之中文版量表。

17. 貨品進出口同意書申請書、查檢表及相關資料

- 需申請進口藥物、醫療器材、醫療儀器者；申請文件請詳見「藥品臨床試驗計畫之試驗用藥物進出口申請資料查檢表暨申請指引」。

18. 試驗人類細胞治療產品外盒、標籤之彩色照片或印刷擬稿。(如有請提供)

19. 藥品臨床試驗計畫書審核規費

- 依「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」辦理。

附件一 申請人體細胞治療產品臨床試驗計畫案應檢附資料

20. 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表

- 請至本署網頁>便民服務>下載專區>[GTP相關表單下載](#)。

21. 國內人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表

- 請至本署網頁>便民服務>下載專區>[GTP相關表單下載](#)。

22. 作業場所平面圖

- 請標示各操作室用圖(含潔淨度分級)與設施設備、人流與物流(含物料試劑、人體細胞治療產品及廢棄物流向)動向及空氣流向圖示。

23. 光碟電子檔目錄 ([附件二](#)) 。

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

7
日
內

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30,000元

向CDE申請送件前諮詢

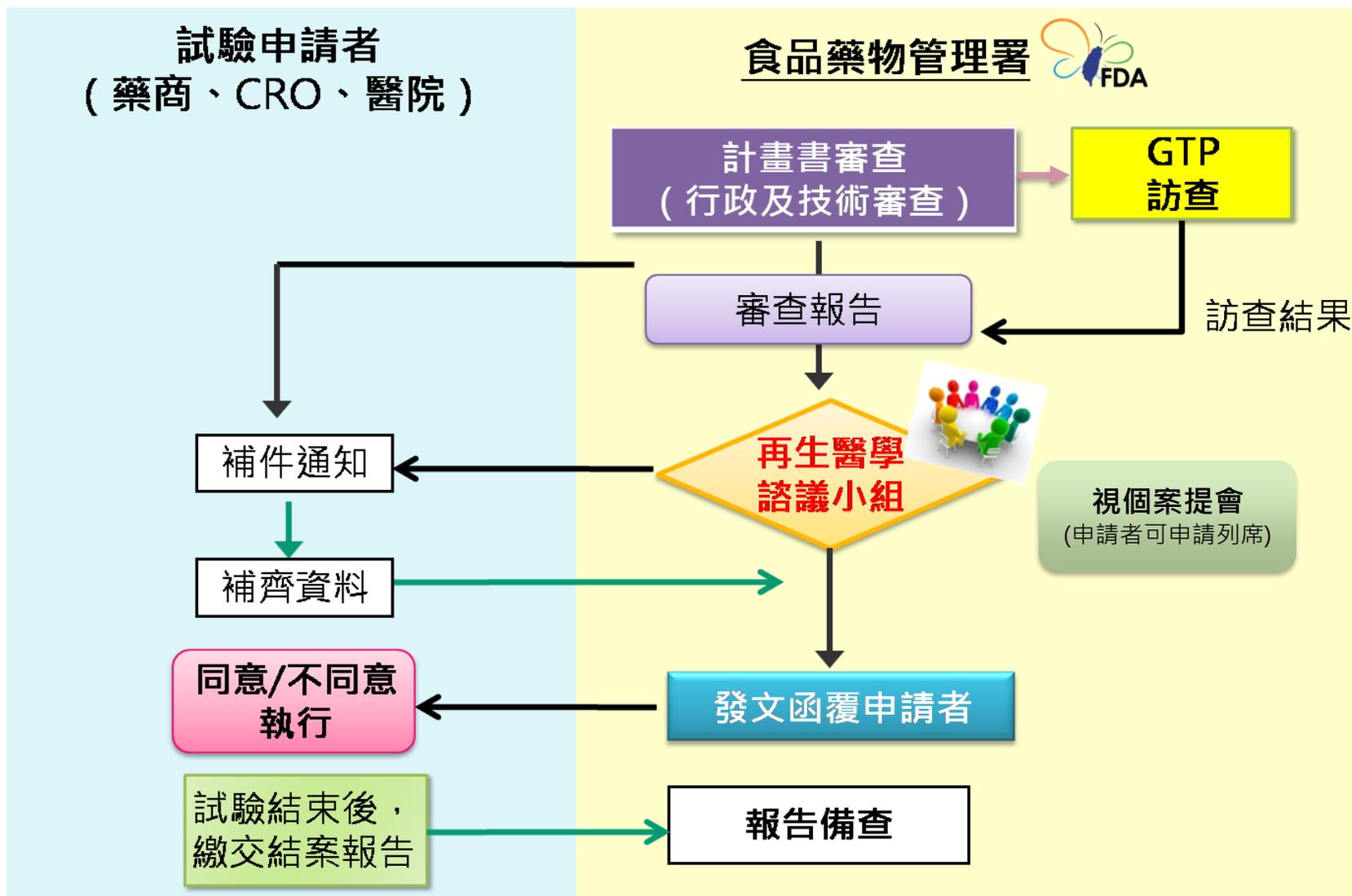
提供申請人送件前補件機會，供申請人
確認資料齊備與否

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

提醒：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!!

細胞治療臨床試驗計畫申請及審查作業流程



臨床試驗計畫審查流程精進措施

106.8.10 公告

訂定細胞治療/基因治療產品臨床試驗計畫快審機制

1. 適用本機制之申請案件，原則上不提會，審查時間**縮短為 30 天**。
2. 適用對象：符合下列類型條件之一的細胞治療 / 基因治療產品臨床試驗計畫申請案：
 - (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。惟屬該細胞治療/基因治療產品之樞紐試驗者，不適用。
3. 申請人應依「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業與審查基準」規定檢齊臨床試驗計畫申請文件，並於**申請公文上敘明申請適用「細胞治療 / 基因治療產品臨床試驗計畫快審機制」**。



藥品臨床試驗審查流程及時間點管控

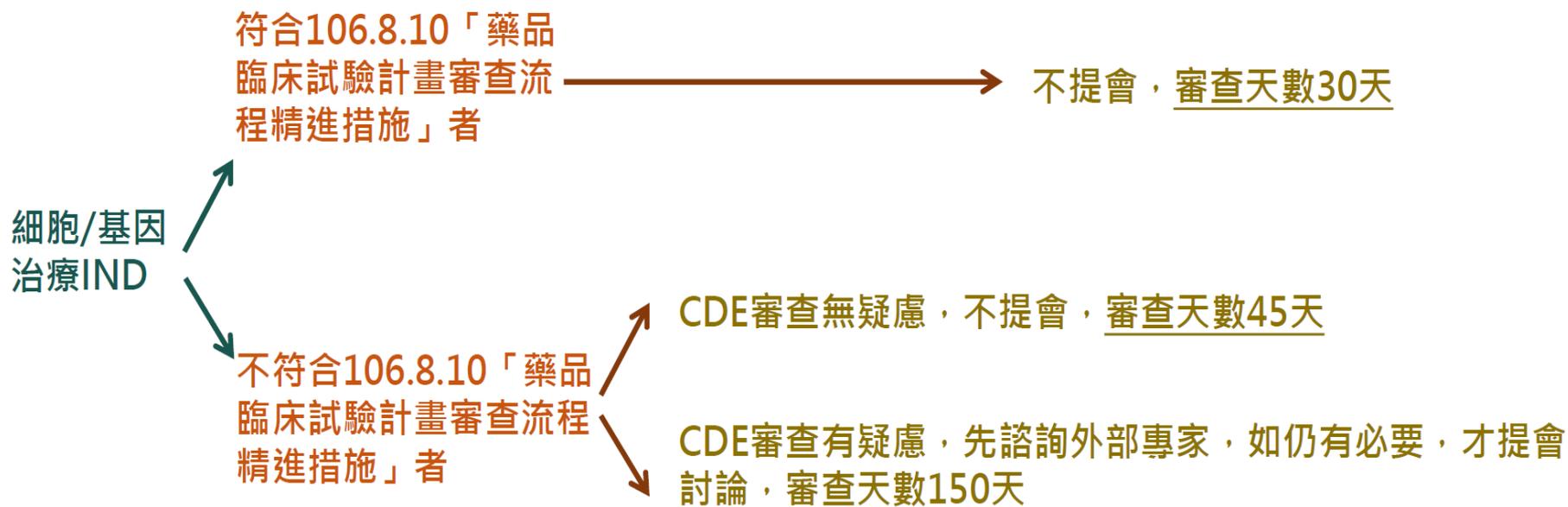
◆ 提出申請(第0天)
 ★ Review meeting
 ◆ 通知補件
 ★ 完成審查報告
 ★ 完成複審
 ◆ TFDA准駁



※ 本表所示天數不包含補件時間

※ 審查時間將視諮詢委員進度及案件資料完整性彈性調整。

細胞/基因治療IND審查流程



此為簡要原則，仍須視個案而定

附件三 申請人類細胞治療產品臨床試驗計畫變更案應檢附資料

說明：由於臨床試驗計畫變更案件類型繁多，以下僅列舉常見變更案件類型應檢附資料，未列載者，仍須依個案計畫實際變更內容辦理變更申請。

- **變更/修正計畫書** (紙本資料1份、光碟4份)
- **新增/修正受試者同意書**
 - 依據107年11月13日衛授食字第1071409079號「公告委託中山醫學大學附設醫院等35家機構 / 法人辦理新藥品人體試驗計畫之審核」，受試者同意書修正案非經本部公告委託之機構 / 法人審核通過者，仍請依下列項目檢齊資料後送本署審查。
- **變更試驗委託者、試驗申請者**
- **新增/變更/終止試驗中心、試驗主持人**
- **變更/更新試驗產品CMC資料或製造品質相關文件**(紙本資料1份、光碟3份)
- **試驗相關通報** (如：通報試驗偏差、主持人信函、定期安全性評估報告、獨立數據監測委員會審查結果、更新主持人手冊、通知中止/提前終止/終止試驗...等)

Coming Up...

- 再生醫療製劑管理條例 (立法討論中)
- 再生醫療製劑管理條例相關子法規
 - 再生醫療製劑查驗登記準則
 - 再生醫療製劑優良製造及運銷準則
 - 捐贈者知情同意辦法 (含召募原則)
 - 捐贈者合適性判定辦法
 - 再生醫療製劑上市後安全監視辦法
 - 再生醫療製劑來源及流向管理辦法
- 細胞治療產品臨床試驗申請查檢表
- 基因治療產品臨床試驗審查基準
-



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



謝謝聆聽，敬請指教

.....

wylung0206@fda.gov.tw



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

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