

建言單位：中國醫藥大學暨醫療體系/ 董事長 蔡長海

建言內容：

細胞治療現況及建議

一、現況：

由於新興生物技術快速的發展，在細胞培養，細胞保存和重組DNA技術領域，國際上已有越來越多的細胞治療產品獲得核准。

細胞治療包括「幹細胞再生醫療」及「免疫細胞癌症醫療」，在「幹細胞再生醫療」方面，利用間質幹細胞治療心肌梗塞等各種疾病全球已有八項間質幹細胞之產品。在「免疫細胞癌症醫療」方面，美國 FDA 於今年八月宣布批准諾華製藥(Novartis)的CAR-T治療藥物Kymriah (tisagenlecleucel) 上市，代表細胞治療針對一些遇到瓶頸之難治的疾病已露出突破之曙光。隨著細胞治療相關技術蓬勃發展，各國法規單位陸續核准細胞治療產品，台灣對細胞治療產品的知識接受度也日益增高，但台灣目前雖有一些零星的早期臨床試驗，仍然沒有正式的細胞治療產品，建議加速核准細胞治療產品開始廣泛使用，參照日本細胞治療臨床試驗的相關審核制度及經驗，並且加上符合規格之GTP/GMP細胞製造廠房做為管控。

日本細胞治療產品審查法規，分為兩部分：

(1)針對自體之細胞如自然殺手免疫細胞(NK cells)及骨髓細胞，審核採取「自由診療方式」，由醫療院所之醫師自行決定給予細胞治療產品治療疾病。

(2)針對自體或異體之幹細胞及免疫細胞，循正規之細胞治療臨床試驗法規，進行疾病治療，臨床試驗之期中若可預判有明顯療效，可獲「暫時許可藥證」進行病患之疾病付費之治療，但同時仍須繼續後續之臨床試驗並完成藥品查驗登記取得正式藥證，此細胞治療產品才可廣泛運用治療疾病。

(以上相關規定與近日衛福部所公布之細胞及基因治療產品管理法(草案)相類似)(如三、附件)

二、建議:

1. 有條件開放類似日本之針對自體之細胞如免疫細胞及幹細胞治療：

審核採取「自由診療方式」，由醫療院所之醫師自行決定給予細胞治療產品治療疾病，但條件須限制所有之自體之細胞應於符合規格之GTP/GMP細胞製造廠房研製做為管控。

2. 可自取得Phase II之試驗開始同時核發暫時許可藥證：

針對自體或異體之幹細胞及免疫細胞，循正規之細胞治療臨床試驗法規進行試驗，臨床試驗之期中若可預判安全且有初步明顯療效，可獲「暫時許可藥證」進行病患之疾病付費之治療，可自取得Phase II之試驗開始同時核發暫時許可藥證，並且此暫時許可藥證可以延至取得正式藥證為止。

三、附件 細胞及基因治療產品管理法(草案)書面意見表

條文	說明	意見
<p>第一條(立法目的)</p> <p>為確保細胞及基因治療產品之品質、安全性及有效性，防止因使用該產品而引起傳染病之導入、傳播及擴散，特制定本法。</p> <p>本法未規定者，適用其他有關法律之規定。</p>	<p>為確保細胞及基因治療產品之品質、安全性及有效性，防止因使用該產品而引起傳染病之導入、傳播及擴散，特參考美國 21 CFR 1271、日本藥機法及歐盟 Regulation 1394/2007 等有關細胞、基因治療等產品法規之立法目的，爰將確保細胞及基因治療產品之品質、安全性及有效性，防止引起傳染病之導入、傳播及擴散，列為本法之立法目的。</p>	<p>本立法基於保障台灣人民生命及謀求健康之原則，考量法條參考歐美日訂定草案，其中多項皆採用目前最嚴厲保守條例，建請同時考量台灣環境資源，綜合平衡以輔導方式，協助鼓勵學術及業界研究發展，提升台灣平台和世界競爭力。</p>
<p>第二條(主管機關)</p> <p>本法所稱衛生主管機關：在中央為衛生福利部；在直轄市為直轄市政府；在縣(市)為縣(市)政府。</p>	<p>有關本法於中央及各地方之主管機關，特予以明文規定。</p>	
<p>第三條(用詞定義)</p> <p>本法用詞定義如下：</p> <p>一、本法所稱細胞治療產品，指以診斷、治療或預防人類之疾病為其目的，對於人體之細胞施以加工而成之產品。</p> <p>二、本法所稱基因治療產品，指以診斷、治療或預防人類之疾病為其目的，會使人體內含有重組基因之產品。</p> <p>三、本法所稱組織工程產品，指以移植、修復或重建人類之組織或器官為目的，對於人體之細胞施以加工而具有組織結構或機能之產品。</p> <p>四、本法所稱細胞及基因治</p>	<p>一、本條係有關細胞及基因治療產品之定義。綜合參考美國 21 CFR 1271、日本藥機法、歐盟 Directive 2003/63/EC Regulation 1394/2007 規定。</p> <p>二、本法所稱之加工，指使細胞體外增殖或分化，改變細胞活性或生物學特性，細胞混合非細胞成分或細胞貼附於非細胞成分，使細胞成片或堆疊，或使細胞含有或表現外來基因等處理方式。</p> <p>三、依循藥事法中關於藥商之管理，將從事細胞及基因治療產品</p>	<p>用詞定義三中有針對組織工程產品進行定義。但是除了第三條法規有提及組織工程產品外，其他條文中未見提及組織工程產品一詞。</p>

<p>療產品商，指細胞或基因治療產品製造業及販賣業。</p>	<p>製造業及販賣業，統稱為細胞及基因治療產品商。</p>	
<p>第四條（確保捐贈者之合適性）</p> <p>為確保細胞或基因治療產品無傳染性疾病之風險，研發及製造細胞及基因治療產品，應確保捐贈者之合適性。</p> <p>從事細胞及基因治療產品之研發時，對於捐贈者，應於明確告知及說明該研發所涉相關權利義務，經充分理解，簽署書面同意後，始得為之。</p>	<p>一、為保障民眾權益，確保用於細胞或基因治療的人類細胞產品符合安全、無傳染性疾病的風險性，爰制定本條。</p> <p>二、另有關於捐贈者合適性判斷等辦法，則授權中央衛生主管機關定之。</p>	
<p>第五條（查驗登記）</p> <p>製造、輸入細胞及基因治療產品，應將其成分、規格、性能、製法之要旨，檢驗規格與方法及有關資料或證件，連同原文和中文標籤、原文和中文仿單及樣品，並繳納費用，申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給細胞及基因治療產品許可證後，始得製造或輸入。前項輸入細胞及基因治療產品，應由細胞及基因治療產品許可證所有人及其授權者輸入。</p> <p>細胞及基因治療產品製造、輸入許可證有效期間為五年，期滿仍須繼續製造、輸入者，應事先申請中央衛生主管機關核准展延之。但每次展延，不得超過五年。屆期未申請或不准展延者，註銷其許可證。</p>	<p>一、明確規定經中央衛生主管機關查驗登記取得許可證後，始得製造、輸入，爰參考藥事法第三十九條制定本條第一項。</p> <p>二、另有關於辦理查驗登記相關審查程序等辦法，則授權中央衛生主管機關定之。</p>	<p>本立法基於保障台灣人民生命及謀求健康之原則，考量法條參考歐美日訂定草案，其中多項皆採用目前最嚴厲保守條例，建請同時考量台灣環境資源，綜合平衡以輔導方式，協助鼓勵學術及業界研究發展，提升台灣平台和世界競爭力。</p>
<p>第六條（附條件及期限之暫時性許可）</p> <p>細胞及基因治療產品推定具備有關申請之療效性，與確認安全性者，經中央衛生主管機</p>	<p>一、部分細胞及基因治療產品尚未進行療效驗證，但有足夠數據可推定其療效，為顧及國民得儘速使用</p>	<p>1.那核發暫時性許可證後，當五年效期過後，可以申請展延嗎？此部分未明述，可能須修改或加以敘述。</p>

<p>關審查後，得核發附條件及給予不超過五年效期之暫時性許可證。</p> <p>取得前項暫時性許可證之細胞及基因治療產品商，應依中央衛生主管機關之規定進行該細胞及基因治療產品之使用成效試驗，並將結果報告中央衛生主管機關，且於所核准之效期內重新申請許可證。</p>	<p>細胞及基因治療產品之權利，在確保安全性之前提下，爰參照日本藥機法二十三條之二十六規定，給予附條件、期限之暫時性許可證，與第六條之許可證區隔。</p> <p>二、依本條取得暫時性許可證之細胞及基因治療產品，應持續進行細胞及基因治療產品之使用成效試驗，並於效期內重新申請查驗登記，如符合第六條規定者，改發給產品許可證。</p>	<p>2. 如申請未取得許可證，是否能展延暫時許可證？</p> <p>3. 建議是否完成第二期臨床試驗即能得到許可。</p>
<p>第七條（細胞及基因治療產品製造標準）</p> <p>細胞及基因治療產品之製造應符合相關優良操作規範，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得藥物製造許可後，始得製造。</p> <p>輸入細胞及基因治療產品之國外製造廠，準用前項規定。</p>	<p>為確保細胞及基因治療產品之品質及防止傳染病之發生、傳染及蔓延，細胞及基因治療產品之製造工廠，應符合中央衛生主管機關所定標準，且工廠相關設備等設立標準等事項，另授權中央衛生主管機關定之，爰參考藥事法第五十七條及第五十七條之一規定，制定本條。</p>	
<p>第八條（細胞及基因治療產品商之資料維護義務）</p> <p>細胞及基因治療產品商應建立病人登錄系統，以追蹤被施予細胞及基因治療產品之病人。</p> <p>前項所稱登錄系統於該細胞及基因治療產品許可證屆期、廢止之日起三十年內須維持有效。</p>	<p>一、為保障民眾權益，經核准製造或輸入之細胞及基因治療產品，中央衛生主管機關得指定期間，監視其安全性。細胞及基因治療產品商應建立病人登錄系統，以追蹤被施予細胞及基因治療產品之病人，有效促進上市後安全監控，爰制定本條。</p> <p>二、另有關細胞及基因治療產品上市後安全</p>	<p>罰則30年是否太長？是否有考慮到實施的可行？請併參FDA gene therapy guidance的要求。</p>

	<p>監控等辦法，則授權中央衛生主管機關定之。</p>	
<p>第九條（廣告管理） 非細胞及基因治療產品商不得為其廣告。 細胞及基因治療產品之廣告以登載於學術性醫療刊物為限。 採訪、報導或宣傳，其內容暗示或影射醫療效能者，視為細胞或基因治療產品廣告。</p>	<p>為保障民眾權益，避免誤信宣傳廣告，爰制定限制細胞及基因治療產品之廣告。</p>	
<p>第十條（另訂辦法） 第四條捐贈者合適性、第五條第一項細胞及基因治療產品許可證查驗登記、或依規定辦理細胞及基因治療產品許可證變更、移轉登記及辦理細胞及基因治療產品許可證展延登記、換發及補發之申請條件、審查程序、核准基準、第七條第一項及第二項之申請條件、檢查程序、相關優良操作規範、第八條所稱登錄系統及其他應遵行事項之辦法，由中央衛生主管機關定之。</p>	<p>授權中央衛生主管機關訂定相關辦法，以利實務執行。</p>	
<p>第十一條（罰則） 違反本法第五條、第七條第一項規定者，處十年以下有期徒刑，得併科新臺幣一億元以下罰金。 犯前項之罪，因而致人於死者，處無期徒刑或十年以上有期徒刑，得併科新臺幣二億元以下罰金；致重傷者，處七年以上有期徒刑，得併科新臺幣一億五千萬元以下罰金。 因過失犯第一項之罪者，處三年以下有期徒刑、拘役或科</p>	<p>明定違反本法規定之罰則。</p>	<p>產品屬性不同，細胞治療產品與藥品的差距太大，罰則是否同適用藥事法？建議罰則與罰金應在依據細胞治療產品特性進行評估與規範。</p>

<p>新臺幣一千萬元以下罰金。 第一項之未遂犯罰之。</p>		
<p>第十二條(罰則) 違反第八條者處新臺幣三萬元以上二百萬元以下罰鍰。 違反第九條規定者，處新臺幣二十萬以上五百萬以下罰鍰。</p>	<p>明定違反本法規定之罰則。</p>	<p>產品屬性不同，細胞治療產品與藥品的差距太大，罰則是否同適用藥事法？建議罰則與罰金應在依據細胞治療產品特性進行評估與規範。</p>
<p>第十三條(執法機關) 本法所定之處罰，由直轄市、縣(市)主管機關為之，必要時得由中央衛生主管機關為之。 依本法所處之罰鍰，經限期繳納，屆期未繳納者，依法移送強制執行。</p>	<p>明定由主管機關執行本法之罰則。</p>	
<p>第十四條(施行細則) 本法施行細則，由中央衛生主管機關定之。</p>	<p>明定由中央衛生主管機關另訂本法之施行細則。</p>	
<p>第十五條(施行日期) 本法自公布後一年施行。</p>	<p>給予主管機關等相關主體宣導及準備本法施行之因應時間。</p>	