

特定細胞治療技術 法規簡介

Introduction of Regulations Governing
Specific Cellular Therapeutic Technology

林志六 Chih-Liu Lin*



摘要

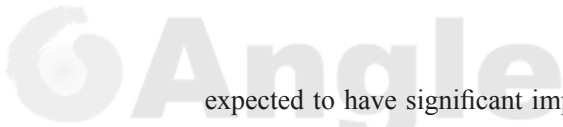
衛生福利部於2018年9月6日公告修訂「特定醫療技術檢查檢驗儀器施行或使用管理辦法」，將六種安全性可確定、成效可預期之細胞治療項目，納入特定醫療技術管理，預期對臺灣的細胞治療發展將產生顯著的影響。修訂後之管理辦法針對細胞治療設有了新的特別規定，本文將扼要解析這些規定，並提出一些尚待釐清之疑問，協助讀者了解這項新規範。

Ministry of Health and Welfare has amended the “Regulations Governing Implementation or Use of Specific Medical Technology, Examination, Laboratory Testing and Medical Devices” on September 6, 2018. Six items of cellular therapy deemed with ascertain safety and expectable efficacy were listed. This new regulation is

*前醫藥品查驗中心醫師 (Former Doctor, Center for Drug Evaluation)；博觀法律事務所律師 (Lawyer, Macro-Law Law Office)

關鍵詞：特定醫療技術 (specific medical technology)、細胞治療 (cellular therapy)

DOI：10.3966/241553062018110025001



expected to have significant impact on the development of cellular therapies in Taiwan. In this article, these provisions will be elucidated and some issues will be discussed to help readers have better understanding of this new regulation.

壹、前言

臺灣之細胞治療，早期將之視為新醫療技術人體試驗，屬醫事司職掌業務，申請案由衛生福利部醫事審議委員會醫療技術小組審議¹。2010年1月1日食品藥物管理局²成立後，細胞治療人體試驗轉由食藥署管理，申請案先委由財團法人醫藥品查驗中心初審，再提至食藥署再生醫學諮議小組審議。

這項業務移轉的影響很大，其使得細胞治療管理屬性，由新醫療技術改為新醫療產品，前者之管理著重在技術可行性、醫療價值、學術創新性；後者之管理則強調產品品質、療效及安全性。由於將細胞治療比照藥品臨床試驗管理，自然會以藥品審查觀念及標準，要求細胞之成分、製程及管控（CMC）³、藥理毒理等非臨床資料，以及臨床試驗設計。這種轉變理論上可以提升臺灣細胞治療研究水準，讓細胞治療成果得以與國際接軌，與先進國家競爭。然而，臺灣細胞治療的研發者以醫院、學研及小型生技公司為主，普遍缺乏藥品研發

1 衛生福利部醫事審議委員會設置要點第4點。

2 2010年1月1日，行政院衛生署整併食品衛生處、藥政處、藥物食品檢驗局、管制藥品管理局，成立「行政院衛生署食品藥物管理局」；2013年7月23日改組為「衛生福利部食品藥物管理署」（下稱食藥署）。

3 即“component”、“manufacturing”、“controls”，簡稱CMC。第一個C最初因為藥品大多是小分子化學物質，所以使用“chemistry”這個字，後來生物製劑盛行後，有以“compound”或“component”取代，細胞治療時代則有代以“cell”。人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準，衛生福利部2014年9月17日公告。

法規知識，無力應對這樣的轉變，導致細胞治療臨床試驗不僅審查耗時長，通過率也低⁴。

其實，用以細胞治療的細胞種類繁多，細胞處理程序之複雜度、技術成熟度差異很大，品質、安全、療效的考量本有不同，一律視為人體試驗，並以藥品臨床試驗標準要求，實不符合依風險管理之原則，也不利於細胞治療之發展。有鑑於此，衛生福利部乃將國外已施行、風險性低，或已經於國內實施人體試驗累積達一定個案數，安全性可確定、成效可預期之細胞治療項目，納入特定醫療技術管理，並於2018年9月6日公告修訂「特定醫療技術檢查檢驗儀器施行或使用管理辦法」（下稱特管辦法），開啟細胞治療技術與產品雙軌管理之新頁。⁵

貳、特定細胞治療技術

一、特定醫療技術

醫療法所規範之醫療包括臨床醫療及人體試驗，臨床醫療又區分為常規醫療及特定醫療。常規醫療之醫師具有高度專業自主權，只要自己有把握而且獲得病人知情同意，醫師可以自由執行任何常規醫療，不需經過任何管理單位的事先許可。

4 2010年1月1日至2017年4月30日止，細胞治療臨床試驗申請案審查結案58件，其中34件同意執行，核准率59%。參見湯依寧，台灣細胞治療法規之現況，2017台日生技醫藥研討會，臺灣日本關係協會科技交流委員會、經濟部生技醫藥產業發展推動小組，2017年9月19日，www.tnst.org.tw/ezcatfiles/cust/img/img/20170919/PPT/20170919_cp22.pdf（瀏覽日期：2018年10月19日）。

5 依據醫療法第62條第2項規定，為提升醫療服務品質，中央主管機關得訂定辦法，就特定醫療技術、檢查、檢驗或醫療儀器，規定其適應症、操作人員資格、條件及其他應遵行事項。衛生署於2003年12月24日行政院衛生署衛署醫字第0920217906號令訂定發布施行「特定醫療技術檢查檢驗儀器施行或使用管理辦法」，並於2018年9月6日衛部醫字第1071665803號令修正，增訂特定細胞治療技術之相關規定。

人體試驗則與常規醫療完全相反，是採許可制，不僅執行資格、執行機構有嚴格限制，執行前必須先獲得主管機關及研究倫理審查會之雙重許可，執行中及試驗結束都還會受到嚴密管理。特定醫療在性質上屬於臨床醫療，可以收取醫療費用，且不需研究倫理審查，但就須申請核准登記後始得為之這點來看，又類似人體試驗，可說是介於常規醫療與人體試驗之間的類型。

特管辦法所規範之特定醫療技術有三種：細胞治療技術、特定美容醫學手術及其他特定醫療技術。三者的規定不盡相同，而細胞治療技術是其中管理規範最嚴密、最接近人體試驗的，以下分述之。

二、特定細胞治療技術之範圍

（一）人體細胞組織物及細胞治療技術之定義

特管辦法第2條就人體細胞組織物⁶及細胞治療技術⁷設有定義。依其定義，特定細胞治療技術所使用之細胞組織物只能是人體來源，不能是異種來源，該細胞組織物可以是細胞、組織、體液⁸或含有細胞之衍生物質，但無論哪一種都必須含有細胞，所以不含細胞之裂解液（lysate）、外泌體（exosome）並不屬於特定細胞治療之範疇⁹。特定細胞治療技術使用之細胞不能經過基因工程操作，所以嵌合抗原受體T細胞（chimeric antigen receptor T cells, CAR-T），以及誘導性多

6 人體細胞組織物：指人體細胞、組織、體液，或經非基因工程之實驗操作產生含有細胞之衍生物質。

7 細胞治療技術：指使用無結合藥物之人體細胞組織物，重建人體構造、機能或治療疾病之技術。但不包括下列技術：（一）輸血。（二）使用血液製劑。（三）骨髓造血幹細胞移植、周邊血造血幹細胞移植。（四）人工生殖。（五）其他經中央主管機關公告之項目。

8 體液一般指血液、尿液、唾液、汗液、淋巴液等，多少都會含有細胞。

9 這類細胞衍生物的管理也是有待開發的新興議題。

能幹細胞（induced pluripotent stem cell, iPSC）應該都不能提出申請。

人體細胞組織物不能結合藥物使用，所謂結合之意義，依據衛生福利部的解釋，並非指與其他臨床常規治療、藥物治療合併進行，而是指細胞製程中未結合藥物，或細胞製程中所使用之藥物不會改變細胞原有的生物特性或基因組成¹⁰而言。

輸血、使用血液製劑、骨髓造血幹細胞移植、周邊血造血幹細胞移植、人工生殖等醫療項目，雖亦使用人體細胞組織物，因為早已是常規醫療，故排除於特定細胞治療技術之外。

（二）特定細胞治療項目

除了符合上述人體細胞組織物及細胞治療技術之定義外，細胞治療項目及適應症都必須經過核准。特管辦法附表三列舉了六種細胞治療項目及其適應症¹¹，這些都是經專家討論後認為目前科學證據較充足的項目及適應症，申請特管辦法附表三所定細胞治療技術，依特管辦法第12條之規定，不需再檢附已發表之國內、外相關文獻報告。

醫療機構若要施行附表三以外之細胞治療技術，原則上應依規定申請人體試驗，不過若醫療機構曾經執行該細胞治療技術之人體試驗，則可依特管辦法第13條之規定，檢附已發表之國內、外相關文獻報告提出申請。原則上，依此途徑提出申請之細胞治療技術，必須已完成臨床二期試驗以證明療法之安全性，且成效可預期。至於所謂「已發表之國內、外相關文獻報

10 2018年7月17日「特定醫療技術檢查驗儀器施行或使用管理辦法」修正草案細胞治療技術相關條文說明會Q&A。

11 一、自體CD34+ selection周邊血幹細胞移植；二、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）；三、自體脂肪幹細胞移植；四、自體纖維母細胞移植；五、自體骨髓間質幹細胞移植；六、自體軟骨細胞移植。