

再生醫療簡介及法制面的建議

林工凱醫師

高雄市醫師公會 副秘書長

壹、前言

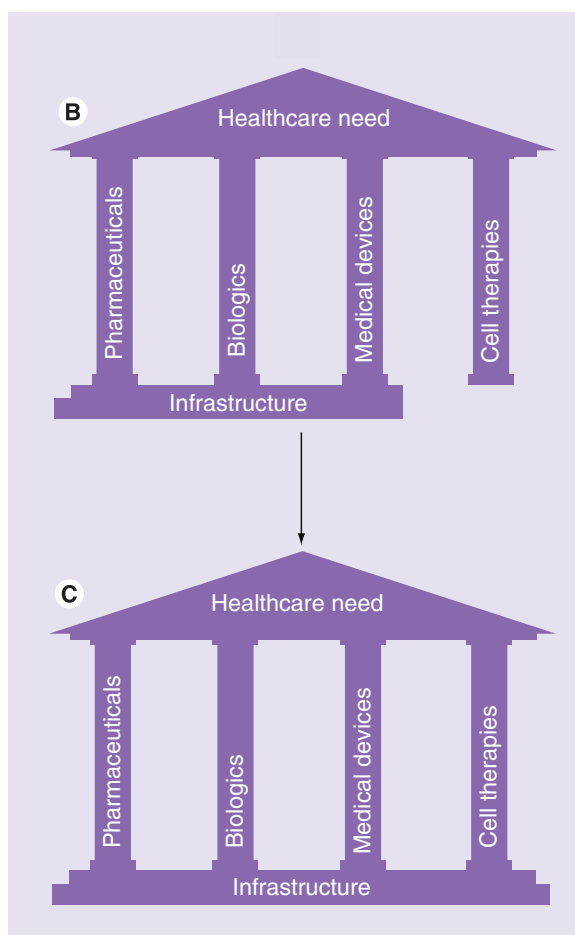
想像十年後的醫療會是甚麼樣子？諾華藥廠副總 Kalousek 點名了五大領域將成為生醫產業的隱形冠軍：再生醫療領域包括細胞療法、幹細胞、iPS 等，個人化療法結合基因檢測、大數據及 AI 提高治療精準度，免疫細胞瘤法如 CAR-T，Google Smart Lens，及生物相似藥。最近二年來，不管是醫藥界、生技產業界，很夯的一個話題就是所謂的再生醫療。其實這個名詞對於傳統醫界雖有點新鮮，但再生醫療只是醫療的其中一個小部分，只不過世界各國如美國、日本、歐盟近年都加以規範，而我國衛福部醫事司、食藥署也分別就某些特定技術、以及產品嘗試加以管理（108 年公告實施之特管辦法，以及再生醫療製品管理條例草案）。本條例草案的修法，非常受到全聯會理事長邱泰源委員的關切，不僅站在病人權益把

關，也捍衛醫界應有的權益。正值立法院將此排入優先法案、衛環委員會正審查此法案的關鍵時刻，本文嘗試釐清其來龍去脈，以及對於該領域之展望試圖做一簡介及建議。

貳、再生醫療在醫療照護的角色

一、醫療照護的架構

醫療行為當中，使用傳統藥物、醫療器材、生物製劑，構成了我們所熟知的醫療。但近年興起的細胞治療，包含基因治療、組織重建、免疫療法等，利用自體細胞（autologous）、同種異體細胞（allogeneic）、異種異體細胞（xenogeneic）的來源，而所使用的醫療技術，可能經由臨床人體試驗、生物技術研究發展而來。細胞治療等技術是中性的醫療科技，而為了達到完整醫療照護、增進病人利益的目的，才是利用這類技術的醫療存在的意義。（如圖一）



圖一 細胞治療是健康照護的第四根支柱。基礎建設包含規模製造能力、適當法律規範、救濟補償機制、以及臨床廣泛使用。前三根支柱已經成功的建立，但仍然有未滿足的醫療需求，第四根支柱——細胞治療模式的建立，提供完整醫療照護，最終為了病人利益（圖片來源 Regen Med 6(3):265-272, 2011）。

二、再生醫療以及再生醫療製品之定義

再生醫療是甚麼呢？再生醫療，顧名思義，是當人們因為老化、病重，而現有醫藥等傳統醫療手段顯然無望時，能夠使其重獲生機、起死回生的醫療。而再生醫療製品，根據美

國 21 世紀治療法的定義，是為了治療、改變、逆轉或治癒嚴重或危及生命疾病或病症的目的，初步臨床證據表明該製品有可能解決未滿足的醫療需求 (unmet medical need)，而對基因、細胞、組織結構加工的產品，包含細胞療法、治療性組織工程、人體細胞和組織、及使用任何此類療法或產品的組合。對於符合上述條件之產品，為了鼓勵產業以及產品上市，美國 FDA 給予快速通道認證、突破性療法認證、再生醫學進階治療 (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT) 產品認證、優先審核認證、及加速審批等五種加速藥品、產品上市的快速計畫。截至 2018 年 3 月底，有 15 種產品獲得 RMAT 認證，8 種產品獲得罕見兒科疾病藥品認證。

參、我國的細胞治療技術管理、及再生醫療製品管理

衛福部在 107 年 9 月 6 日修正發布施行「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」（簡稱特管辦法），主要目的之一為因應醫療技術發展，使細胞治療能早日運用於有需要之病人，將自體細胞治療技術納入特管辦法，並在附表三正面表列開放之項目與適應症（如表一）。

表一 特管辦法附表三之自體細胞治療正面表列開放項目與適應症

項目	適應症
自體 CD34+ selection 周邊血幹細胞移植	◎血液惡性腫瘤（hematological malignancies） • 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）	◎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	◎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	◎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	◎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

而對於附表三以外之人體細胞組織物之細胞治療技術，可以依照醫療法人體試驗相關法規規定申請人體試驗，或者依照本辦法規定，擬定施行計畫，向衛福部申請核准。申請計畫的條件比起附表三特別多了一項「已發表之國內、外相關

文獻報告」，包含治療計畫、細胞製成、相關實證文獻、人體試驗執行結果與相關文獻報告。經送食藥署執行醫療機構之細胞製備場所 (CPU) 查核及效期認可，提交「再生醫學諮議會」審議同意後，發給計畫效期核定，向地方衛生局登記後施行之。

對於新的臨床自體細胞治療，人體試驗結果其安全性確定且具有初步療效者，衛福部草擬的管理架構，正研擬銜接再生醫療製品的臨床試驗階段，但兩者間的關係，仍然限於規劃階段。

肆、立法建議及展望

一、衛福部尤其食藥署之法律架構欠缺整體性

至於再生醫療製品之管理，目前食藥署提出之再生醫療製劑管理條例草案，正在立法院衛環委員會審議，但是其爭議點頗多，尤其對於再生醫療製品之定位，許多委員包含全聯會邱理事長，對於是否能夠直接適用藥事法的規定，頗有疑慮。這牽涉到一個更高的層次，即衛福部對於細胞治療與基因治療之技術與產品之管理，應該要建構一個完整的法案架構，包含傳統藥品、醫療器材、血液製劑、生物製劑之個別法案。細胞治療及基

因治療製品納於生物製劑項下管理，而再生醫療製品則因病人之特殊需求給予特別之附條件（上市）許可。現行則是疊床架屋，以一個又一個的辦法、行政命令，甚至透過空泛的法律授權，多年來從臨床試驗到查驗登記都自行管理。

二、再生醫療製品不等於傳統藥品

對於生物製劑之定位，究竟是否與傳統藥品是否相符？一般傳統藥品，乃是經由化學合成方法，其成分有確定之化學結構；而生物製劑之屬性，其成分為人體細胞組織物、含有基因治療效能之物、或與醫療器材相結合者，其組成混和複雜而不一定能夠特定其成分。而且技術上由於生物製劑對熱敏感、易受微生物污染之特性，在製備的初期即必須遵守無菌，也與傳統藥品有別。此外，細胞組織物的製備必須遵守優良組織生產規範 (GTP)，與藥品不同。生物製劑相較傳統藥物具有更高的風險，例如：單次投入人體後其生物效應往往是長期的甚至是終生、細胞及基因可能在人體持續複製分化遷徙甚至轉化成腫瘤、非自體製品具有高度引起免疫反應的可能、需要侵襲性技術投入人體等。臨床試驗方面，臨床設計及所需試驗資料兩者也不相同，例如：藥物

動力學資料，投入方式的評估、劑量的評估、兒童適應症的評估程序、試驗組與對照組的設計、受測群體數、試驗停止條件、試驗終點不同等。

其次，重組基因製品，美國從實驗室階段就必須經歷機構生物安全委員會（IBC）、研究倫理審查委員會（IRB）、NIH 資助計畫之監管、FDA 的 CBER 的新藥臨床試驗審查 IND 申請、查驗登記審查等等監管，如果牽涉人體胚胎或動物實驗，更有相關部門的監理。

由上可知，即便適合以藥物上市的程序（臨床試驗 I~III 期）來管理，醫界對於生物製劑直接納管於藥事法，並相對地給予藥商、藥師特殊保障的地位，是難以接受的，尤其面臨此新科技的當下，許多醫師尚且不清楚生物製劑，何況一般的藥師？如果我們回過頭來檢視食藥署的組成，美國 FDA 的許多重要部門主管，不乏許多醫師、法學專家學者擔任，台灣官方食藥署顯然在政策擬定以及人員組成上，必須更加的廣納各界，不能僅僅是藥師的禁鬻。

三、再生醫療製品草案給予公司巨大利益的合理性

再生醫療所產生的效益預期如此之巨大，但其伴隨之風險亦然。在

立法過程中，本法草案內附條件許可（conditional approval，類似於美國 RMAT 認證），讓產品可以不用走完必須耗費鉅資的三期臨床試驗就可以得到上市許可。對於相關公司可能因此獲得的巨大利益，我們必須有堅強的理由說服社會各界，給予這樣利益的合理理由。

美國 FDA 對於 RMAT 認證請求通常包含：(1) 新藥符合再生醫學定義的理由，(2) 支持符合某疾病或病情嚴重的討論，(3) 總結任何現有療法的風險和益處，(4) 描述可能解決的未滿足的醫療需求，(5) 初步臨床證據支持解決嚴重疾病未滿足醫療需求的潛力。美國 FDA 並將在收到申請後 60 天內對申請作出決定。以上值得我們在立法過程的進一步參考。

四、再生醫療與製品的高風險性質

「免疫細胞療法對於癌末患者而言，就像是溺水時抓到稻草作為浮木。」台北榮總醫師蔡俊明說，癌末患者為求一線生機，什麼錢都願意花。臨床尚未被證實的免疫細胞療法，患者仍然前仆後繼地跑到日本接受治療，目前也絡繹不絕地跑到中國接受治療，即便之前極富爭議性的日本蓮見疫苗事件，以及中國涉及醫療詐欺及網路搜尋公司責任的魏則西事

件。

震泰生技創辦人李冬陽博士在去年 11 月 27 日北醫舉辦之「全球新藥、免疫療法發展趨勢及技轉策略研討會」發言指出，目前上市的免疫療法產品，其平均療效不超過 30%，若要實行合併療法，成本提升以外病人負擔也增加，CAR-T 療法方面，除了高藥價之外，病人還存在高復發率風險。

Prochymal 臨床三期試驗解盲失敗事件，Cell Communication and Signaling 期刊去年一月登載關於間質幹細胞可能促進乳癌轉移的臨床風險的論文，上個月美國患者因接受未經 FDA 核准上市之 Genetech 臍帶血幹細胞產品輸注後因細菌感染住院，遭到 FDA 的調查及召回產品、警告類似相關業者等新聞，提醒著我們再生醫療產品的高風險性，毋庸置疑。

五、對於病人權益的保障與救濟措施

也因此，由於再生醫療及產品風險極高，病人接受再生醫療，往往必須花費龐大的費用，但能否發揮預期療效，具有高度不確定性，因此病

人之權益應予明文保障，包括對於接受再生醫療無效者的補償機制、以及針對接受再生醫療後發不良反應者設置獨立事故補償基金。獨立補償基金之設置，除了因再生醫療產品與藥品性質不同外，其利潤龐大，且風險性及可能造成的損害金額均高於一般藥品，如直接納入既有藥害救濟基金，恐所扞格。

伍、總結與建議

為了保障病人的權益，以及對於事物管理的權責劃分，再生醫療的發展，勢必要倚靠國家合理有效的法律架構，在保障民眾健康權益的前提下，讓產業能夠健康快速發展。從立法過程裡頭，我們發現官僚系統的本位主義濃厚，橫向聯繫十分貧乏，對於新興事物的管理也常是頭痛醫頭、腳痛醫腳，缺乏整體的架構。由小觀大，台灣如果要以自身小國有限的資源，與世界各個大國競爭，則政策的思想指導，產官學全方位的合作與靈活配套是十分重要的，否則又如何與他國一較長短呢？