

探討台灣與美國對再生醫療製劑 CMC 審查之彈性規範

陳詠翰¹、李倍慈¹、黃豐淳¹

前言

由於再生醫療製劑與典型的化學藥品及生物藥品具有不同特性，例如批數或批量少、製程複雜及高度異質性等，使得既有藥品審查標準在部分情境下難完全適用。因此，須由藥政主管機關考量再生醫療製劑之特殊性，建立相應之法規途徑機制與彈性審查制度，以兼顧品質、安全性與有效性之前提，促進創新療法之開發與上市。

美國食品藥物管理局 (U.S. food and drug administration · U.S. FDA) 依據 21 世紀醫療法案 (21st Century Cures Act) 建立「再生醫學先進療法 (regenerative medicine advanced therapy · RMAT)」認定制度^[1]，提供符合條件之再生醫療製劑加速開發與審查機制，藉以因應未被滿足之醫療迫切需求。而我國亦積極推動再生醫療產業發展，經立法通過「再生醫療製劑條例」及訂定相關配套子法規，爰以調整既有藥品管理架構，建立適合再生醫療製劑特性的監管模式。

此外，U.S. FDA 於 2026 年 1 月公告 Flexible requirements for cell and gene therapies to advance innovation^[2]，整合既有指引與政策文件，說明細胞及基因治療製劑於臨床開發階段至上市許可申請階段之彈性考量。而我國現行相關法規與審查實務，在部分面向亦有相當程度或更具彈性之監管要求。為探討我國與美國在再生醫療製劑於化學、製造與管制 (chemistry, manufacturing and controls · CMC) 之法規科學考量上的差異，本文將以 U.S. FDA 所發布之政策文件為主評估內容，比較兩國在再生醫療製劑所採取的審查彈性與管理方式。

臨床開發階段之彈性

一、美國

¹財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

在美國申請第二期或第三期臨床試驗時，其試驗用藥之製造廠須符合「現行藥品優良製造規範 (current good manufacturing practice, cGMP)」之要求^[3,4]。U.S. FDA 採用藥品生命週期管理之觀點，對製程和方法確效資料之要求會隨著臨床試驗階段進展逐步提升^[5]，以反映對藥品製程與品質管控知識理解程度之累積。

U.S. FDA 建議申請者應在臨床試驗開發階段，制定並依照標準作業程序書 (standard operating procedures, SOP) 操作，以確保試驗用藥之製造具備適當之管制和監督。製造監督通常由專責的品質部門 (quality unit) 負責，其職責包括建立防止微生物污染、交叉污染和混雜的措施，並制定程序以調查批次製造失敗、規格偏離，以及執行矯正與預防措施 (corrective and preventive actions, CAPA) 等。

於臨床試驗申請時，若已對分析方法提供充分且詳細之描述，通常無須提供個別的 SOP 或完整批次紀錄等。然而，申請資料仍應充分說明分析方法的靈敏度、特異性、再現性及對照組設計等相關資訊。一般而言，早期臨床試驗申請時無須提供完整分析方法確效資料，但建議儘可能使用藥典方法，並對安全性相關或劑量相關之分析方法，進行適當之方法驗證 (qualification)^[6]。

原料藥和成品之規格訂定，申請上市時的規格通常須待臨床試驗完成後方能確定^[7]，申請者可依據臨床試驗期程所需之試驗用藥的品質管制標準設定適當的放行允收標準，並會隨著製程開發與對試驗藥品的品質理解，逐步優化允收標準。

關於試驗藥品的製造變更，U.S. FDA 之生物製劑評估暨研究中心 (center for biologics evaluation and research, CBER) 表示，從第一期臨床試驗進展至支持上市許可之療效確立臨床試驗前，可接受有限度之製造變更，申請者須提供適當數據證明變更前後之製劑具可比性 (comparability)，但通常不會要求提供過於嚴格或完整的可比性資料^[8]，係依風險及製劑開發完成度評估。

在安定性試驗部分，初步安定性試驗結果須足以支持試驗用藥於臨床研究期間內之化學和物理性質維持在可接受的範圍。若臨床試驗期間較短，則所需安定性試驗數據得相應調整，故檢附的安定性資料取決於擬進行的臨床試驗範圍與期間^[5,7]。臨床開發過程

中建議定期（例如年度報告）持續更新安定性試驗資料^[6]。

二、台灣

依據我國「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」^[9]，臨床試驗用人類細胞治療製劑須符合「人體細胞組織優良操作規範（good tissue practice，GTP）」^[10]之規範。此外，該製劑擬申請查驗登記時，其製造之廠方設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，仍須符合中央衛生主管機關所訂定「藥物優良製造準則（PIC/S GMP）」^[11]，以及適用於細胞及基因治療製劑所訂定之製造及運銷規範。

依據「人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準」及「人類基因治療製劑臨床試驗審查基準」^[12]，臨床試驗階段除涉及安全性相關評估外，通常未要求申請者提交製程確效及分析方法確效資料，然而依據「人類細胞治療製劑查驗登記審查基準」^[13]及「人類基因治療製劑查驗登記審查基準」^[14]，前述確效相關資料，須於申請查驗登記階段提供。在實務審查時，原則上可接受臨床試驗階段設定具彈性之原料藥及成品放行規格，並隨著臨床試驗進展及製造經驗之累積，逐步進行規格之限縮與優化，其監管原則與美國採行之逐步建立品質規格之作法大致相同。

於製造變更管理方面，目前審查原則乃依據變更風險進行評估，與美國對再生醫療製劑之彈性作法類似，允許在確保製劑安全性前提下進行小幅製程變更。對於屬於次要變更之項目，例如使用化學成分、組成相同且領有我國藥品許可證之試劑（如生理食鹽水等），若申請者能提出合理科學論述，說明變更不會影響再生醫療製劑之品質特性，則可無須檢附可比性試驗數據。

在安定性試驗方面，申請者應提供原料藥與成品之容器封蓋系統、儲存條件、安定性試驗計畫書和既有的安定性資料。若原料藥之製程設計為短暫儲存，或直接進行後續製劑充填，則可不必執行原料藥之長期安定性試驗。原則上，安定性數據應足以證明製劑自調製至實際給藥期間能維持其品質特性，包括完整性、無菌性與活性等。

整體而言，我國對於再生醫療製劑於臨床試驗期間，除安全性相關之評估與審查外，

CMC 技術性資料要求係保有相當之彈性。

產品規格之彈性

一、美國

考量細胞與基因治療製劑 (cell and gene therapies · CGT) 多用於病人族群規模有限之族群，實務上可能難以累積足夠批次數據以建立類似生物製劑所需要之完整放行規格。因此，審查 CGT 的生物藥品許可申請 (biologics license application · BLA) 時，CBER 採風險導向及科學基礎之審查原則，得於放行規格建立上酌予一定程度之彈性。申請者應以製劑特性、製程設計及可取得之製造數據為基礎，並提出充分之合理說明及適當之科學依據，以支持所訂定之允收標準能確保在製劑品質之一致性與臨床可接受性。當製造廠能夠證明於上市許可期間之製劑的品質具有一致性，CBER 可考量接受依據上市後之製造經驗所提出之放行規格重新評估與修訂^[2]，作為持續製程確效與製劑生命週期管理的一部分。U.S. FDA 鼓勵申請者在 CGT 開發過程中，如遇任何法規議題，例如「病人族群規模有限」之明確界定，可進行相關諮詢與討論。

二、台灣

我國於審查再生醫療製劑上市申請時，亦採取風險導向及科學性之評估原則。考量再生醫療製劑之製造特性及批數上的限制，成品放行規格得以較有限之批次資料建立，並可依照製劑之整體特性及製程理解程度保有一定彈性。

此外，亦可以接受申請者於上市後，依據實際製造經驗與累積之品質數據，重新評估並調整成品放行規格之允收標準，以持續優化品質管控策略，遵循製劑生命週期管理之原則。整體而言，我國於再生醫療製劑申請查驗登記時的成品規格建立與上市後調整之管理，與美國所採行之管理原則，是一致的。

製程確效之彈性

一、美國

在某些情況下，CGT 製劑之特定製程性能驗證 (process performance qualification, PPQ) 批次，得於尚未完成 PPQ 計畫中所有預定執行項目前，即可先行放行並進行配送，此作法稱為併行性放行 (concurrent release)。U.S. FDA 並未強制規定製程確效必須提交固定數目(例如三批)之 PPQ 批次^[15]，而係依照個別製劑之製程理解程度與風險評估，審視 PPQ 計畫中所提出之批次數量是否具科學合理性與充分性。

然而，U.S. FDA 指出併行性放行僅於特定情境下採用，例如製造頻率較低或需求量有限的藥品，包括罕見疾病藥物 (orphan drugs)、少量用途或少數物種的動物用藥；此外，半衰期極短之藥品 (如放射性藥物，包括正子斷層掃描藥物)，或為因應緊急醫療需求且與 U.S. FDA 協調製造以緩解供應短缺的藥品，亦可適用。

所有併行性放行的批次仍須符合 cGMP、監管機構核准之要求以及 PPQ 計畫的批次放行標準。若 PPQ 研究過程中出現不利結果或偏差，申請者應進行完整評估並採取適當的矯正與預防措施。此外，U.S. FDA 亦建議對納入併行性放行計畫中的每個批次進行安定性試驗研究^[16]，以確認藥品品質之安定性。

二、台灣

依據我國「西藥藥品優良製造規範 (第一部、附則)」^[11]之相關規定，對於再生醫療製劑，如起始原料取得困難 (例如自體來源再生醫療製劑、與須捐贈者配對之異體來源細胞或未建立細胞庫之異體細胞)，於製程確效期間得在適當科學評估下使用具代表性之替代材料。

起始原料之替代材料的代表性須審慎評估，評估項目例如捐贈者年齡、健康狀態、解剖學上之來源 (例如股骨或髂嵴來源)，或其他可能影響細胞特性變異的因素 (例如使用具代表性的細胞種類或高於規格之繼代數的細胞)。於可行情況下，仍應以實際起始原料之樣品進行或補充關鍵製程步驟之確效資料，以確保製程確效結果具備適用性。例如以基因修飾自體細胞治療遺傳性疾病之再生醫療製劑，可能難以使用自體細胞執行製程確效，其可聚焦在基因修飾本身之關鍵製程步驟，而其他製程步驟或確效要素可使用具代表性之替代細胞進行確效。

此外，依據我國「現行藥品優良製造規範-製程確效作業指導手冊行政」^[17]，併行性製程確效係指於正常生產過程中同步執行確效活動之作法。通常對初始生產批次（如前三批）進行加強之製程監控與額外試驗，以建立後續製程管制策略與規格標準，供後續製程中管理及最終製劑之試驗等用。在製程中，常有若干形式的併行性確效方法，例如品管控制圖、趨勢分析等方式持續製程確效，以確保製程維持在受制狀態。

整體而言，我國對再生醫療製劑之製程確效並未設定固定批次數量之規定，而係依據對製程理解程度、風險評估及品質源於設計（quality by design, QbD）之理念進行科學性評估。此監管模式符合國際藥品研發與製造之管理趨勢，並與美國對 GCT 製劑所採取之彈性製程確效原則相似。

結語

隨著生物科技與製造技術之持續發展，再生醫療製劑之研發與製造相關科技亦快速進步，由於此類醫療製劑在特性、製程管制、及臨床開發模式上，均與傳統藥物有所不同，各國監管機構逐步採取早期臨床階段保留一定彈性，並隨著製劑開發進展逐步強化品質管理要求為國際共同趨勢。其核心在於促進創新療法發展的同時，妥善平衡病人迫切的醫療需求、科學證據之嚴謹性，以及基於科學與風險評估的法規審查彈性。

整體而言，我國現行再生醫療製劑相關法規及審查實務，在 CMC 方面所採取之考量原則，與 U.S. FDA 之彈性原則大致相同，於部分開發階段提供相當程度之審查彈性。我國與美國於再生醫療製劑 CMC 審查彈性之比較整理如表一。

表一 美國與我國對再生醫療製劑 CMC 審查彈性之比較

美國	台灣
臨床試驗第二期或第三期研究用藥製造須符合 cGMP 要求。	臨床試驗階段須符合 GTP 及 GMP 原則；查驗登記階段則須符合 GTP 及 GMP 等相關規範。*

隨臨床開發階段進展，逐步強化製程確效與品質管理要求。	依製劑開發進展逐步強化品質管理與確效要求，審查原則相近。
早期臨床試驗申請時通常不要求提供完整之分析方法確效資料。	臨床試驗階段原則上不要求完整製程或分析方法確效資料，相關確效資料主要於查驗登記階段提出。
可於臨床開發階段設定具彈性之原料藥與成品放行規格。	可於臨床試驗階段建立具彈性之放行規格，並隨開發進展逐步優化與限縮。
對於小幅度製程變更，得依風險評估要求適當之可比性資料。	次要製程變更得依科學合理性評估，視情況免附完整可比性試驗資料。
若因病人族群規模有限而無法建立完整批次資料，放行規格得具一定彈性。	可依製劑特性及批次數量限制，以有限批次資料建立放行規格。
若能證明製劑品質具一致性，可依上市後製造經驗重新評估放行允收標準。	可依上市後製造與品質數據累積，重新評估並調整放行規格允收標準。
可採併行性放行，且未強制規定必須提供三個 PPQ 批次。	製程確效未強制規定固定批次數量，並可採併行性確效等方式進行。

* 以細胞治療製劑為例，臨床試驗用製劑之製造須符合 GTP，若製劑商品化上市其製造須符合 PIC/S GMP 等相關規範。

U.S. FDA 鼓勵申請者於製劑開發過程中，如遇任何法規或 CMC 議題，可透過正式諮詢輔導機制與主管機關進行溝通。而台灣因應再生醫療雙法於 2026 年正式施行，為促進國內再生醫療製劑之研發與產業發展，衛福部食品藥物管理署與醫藥品查驗中心共同規劃推動「臺灣再生醫療製劑輔導專案 (Taiwan Regenerative Medicine Advanced Therapy Pilot, T-RMAT)」^[18]，透過高密度的雙向溝通機制，提供具一致性與可預期

性之法規科學建議。透過加強諮詢輔導量能，期能有效提升國內再生醫療製劑研發效率與整體產業競爭力，推動我國再生醫療產業之穩健發展。

參考文獻

1. Guidance for industry: expedited programs for regenerative medicine therapies for serious conditions, 2019
2. Flexible requirements for cell and gene therapies to advance innovation, 2026
3. 21 CFR 210.2 (c)
4. 21 CFR 211
5. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs), 2008
6. Guidance for industry: chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs), 2020
7. 21 CFR 312.23 (a)(7)
8. Draft guidance for industry: manufacturing changes and comparability for human cellular and gene therapy products, 2023
9. 人類細胞治療製劑臨床試驗申請作業及審查基準，民國 109 年
10. 人體細胞組織優良操作規範，民國 91 年
11. 西藥藥品優良製造規範 (第一部、附則)，民國 112 年
12. 人類基因治療製劑臨床試驗審查基準，民國 109 年

13. 人類細胞治療製劑查驗登記審查基準，民國 111 年
14. 人類基因治療製劑查驗登記審查基準，民國 111 年
15. Draft guidance for industry: frequently asked questions - developing potential cellular and gene therapy products, 2024
16. Guidance for industry: process validation: general principles and practices, 2011
17. 現行藥品優良製造規範-製程確效作業指導手冊行政，民國 91 年
18. 臺灣再生醫療製劑輔導專案，民國 115 年