

# 美國細胞與基因治療品之法律規制模式評析： 兼論 United States v. Regenerative Scis., LLC 案

楊佳陵\*、呂庭瑄\*\*

## 摘要

在細胞、基因、再生醫療(cell, gene, and regenerative medicine)方興未艾的當下，全球生技醫藥產業莫不積極開發各種新興療法與產品。然而，生物科技與藥事法律體制的發展與完善，總是發生在產業對社會產生影響或衝擊後。為預先了解各國如何因應此等新興生物醫藥產品，本文先上溯自美國食品藥物管理的產業發展與流弊，呈現其應運而生，不斷趨嚴的立法歷程，再介紹美國規制細胞與基因產品的關鍵法令：21 CFR 1271，評析其如何定義細胞、組織產品，以及其以「最小操作原則」區分風險高低之區別標準與例外。在此等法制下，本文分析美國司法就細胞療法產生之爭議，以 United States v. Regenerative Science 一案為指標，分析其案件事實、介紹其技術原理、整理美國食品藥物管理署(FDA)對之管制手段、專家論述與雙方攻防的重要論點分析，並提出建議與結論。

**關鍵字：**細胞療法、基因療法、再生醫療、美國食品藥物管理立法歷程、21 CFR 1271、細胞與組織產品、最小操作原則、United States v. Regenerative Science

---

\* 執業律師、美國柏克萊加州大學法學博士。

\*\* 研究助理、台灣大學藥理學研究所碩士。

## 目次

壹、前言：法制與產業之時空背景	三、風險高低之區別標準：最小操作原則與其例外
一、Jim 馬弊案與磺胺酰劑事故催生 1938 年聯邦食品藥物及化妝品法	參、規制模式之評析
二、沙利竇邁事故導致 1962 Kefauver-Harris 修正案	肆、細胞療法之判例法：United States v. Regenerative Scis., LLC
三、1998 年後以公共衛生服務法與聯邦食品藥物及化妝品法管制人類細胞、組織、與由人類細胞或組織構成之產品	一、案件背景事實與幹細胞療法技術簡介評析
貳、21 CFR 1271 之規範範圍與區別標準	二、FDA 對再生科學公司的管制手段-警告信與禁制令
一、何謂人類細胞、組織、與細胞或組織產品？	三、雙方攻防重要論點分析
二、依風險高低區分人類細胞、組織與細胞或組織產品之規制路徑	伍、結論

### 壹、前言：法制與產業之時空背景

#### 一、Jim 馬弊案與磺胺酰劑事故催生 1938 年聯邦食品藥物及化妝品法

美國管制藥品的法制史，最早可以上溯自 1813 年美國殖民時期時為了管制天花疫苗所制定的第一部聯邦法律，亦即由國會通過，James Madison 簽署之「疫苗促進法」(An Act to Encourage Vaccination)<sup>1</sup>。其後，美國食藥管制的立法史，可謂與食藥弊案亦步亦趨地發展。1901 年，一匹名為 Jim 的退役運貨用馬，本用來生產白喉疫苗所需的抗毒素血清，但疫苗製造商竟在不知道 Jim 得了破傷風的情況下，用 Jim 所產出卻受到破傷風細菌污染的疫苗讓兒童施打，導致 13 名兒童死亡。美國國會於是在次年通過「1902 生物製劑法」(1902 Biologics Control Act)，以管制生物製劑的安全性<sup>2</sup>。1937 年，

<sup>1</sup> James Colgrove, Immunity for the People: The Challenge of Achieving High Vaccine Coverage in American History, Public Health Rep. 2007 Mar-Apr; 122(2): 248-257.

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/ucm070022.htm#TheSt.LouisTragedyandEnactmentofthe1902BiologicsControlAct>

更嚴重的「磺胺酰劑事故」發生，黑心製藥商基於二甘醇（diethylene glyco）的成本比外觀近似的藥用輔料丙二醇及甘油便宜，竟讓 107 位孩童在服用以二甘醇作為溶劑的磺胺酰劑感冒糖漿後，肝中毒而死。事件震驚美國社會，於焉催生了「1938 年聯邦食品、藥品及化妝品法」（1938 Federal Food, Drug & Cosmetic Act，下稱 FDCA）<sup>3</sup>，在藥品界革命性的發展--「抗生素」問世之前，美國總算有一部可以使食品衛生管理署（Food & Drug Agency, 下稱 FDA）取得對藥物開發、安全性、與上市管理等管轄權的聯邦法律<sup>4</sup>。

## 二、沙利竇邁事故導致 1962 Kefauver-Harris 修正案--藥品安全性之舉證責任翻轉

嗣後，隨著二戰時與其後抗生素與盤尼西林的突破性發展，醫藥界蓬勃發展，藥品從實驗研發到生產上市的模式逐漸成形，FDA 的管制密度也日益增加。但是，直到又一件藥品弊案，德國藥沙利竇邁（Thalidomide）導致孕婦流產或致胎兒海豹肢症發生前，藥品安全性的舉證責任都還在 FDA 身上，亦即，若無證據證明新藥申請不具安全性，原則上製藥廠商沒有舉證安全性的義務，藥物仍可先上市，待安全性產生問題，才可將藥物下架<sup>5</sup>。

沙利竇邁事故使美國國會通過了 1962 Kefauver-Harris 修正案，翻轉了藥品安全性的舉證責任。根據此修正案，藥品必須由製造者證明為安全，且為有效，FDA 才能許可其上市。其後，美國 FDA 的管制權力雖更加增大，1976 年國會更將醫療器材也納入其管轄，但並不代表 FDA 權力可以恣意濫用，美國 FDA 至今每年預算約有 20 億美金，人員編制近萬人，是一個主要由科學家文官負決策與管制責任的龐大機關，講究科學證據與專業主義。因其旺盛的醫藥產業與官方互動相輔相成，其各種新規制、聲明或管制方向，對於世界各國的生技醫藥發展與食藥法規制的建構，實有指標性的影響力<sup>6</sup>。

## 三、1998 年後以公共衛生服務法與聯邦食品藥物化妝品法管制人類細胞、組織、與由人類細胞或組織構成之產品

就人體組織或細胞的規制，到 1960 年代晚期，生醫產業仍未有將組織或細胞應用

---

<sup>3</sup> Wax PM, Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995 Mar 15;122(6):456-61.

<sup>4</sup> *Id.*

<sup>5</sup> Nasr, A., Lauterio, T.J. & Davis, Unapproved drugs in the united states and the food and drug administration, *M.W. Adv Therapy* (2011) 28: 842.

<sup>6</sup> [https://www.washingtonpost.com/r/2010-2019/WashingtonPost/2012/11/19/National-Politics/Graphics/PEW\\_FDA\\_Public\\_19112012.pdf](https://www.washingtonpost.com/r/2010-2019/WashingtonPost/2012/11/19/National-Politics/Graphics/PEW_FDA_Public_19112012.pdf)

到移植人體上。至 1984 年美國國會通過「國家器官移植法」(National Organ and Transplant Act)，FDA 亦尚未曾被社會要求應對器官的安全性或有效性進行規制<sup>7</sup>。

1990 年代起，新興的幹細胞研究與應用，在美國科研界與生技業界開始有蓬勃多元的應用。例如，在 1990 年，即有癌症病患進行化學治療後，給予骨髓造血幹細胞，以增加其血球細胞的數量，進而降低因為化療藥物造成血液及淋巴球細胞數量下降使免疫功能降低的副作用<sup>8</sup>。

面對原本於其聯邦食品藥物化妝品法 (Federal Food, Drug & Cosmetic Act，下稱 FDCA) 立法之初所不能預見的科技進展，1998 年，FDA 主要憂心基因、細胞或組織等療法會帶有病原體 (pathogen) 的問題。FDA 規制此等問題的方式，係將此等新興細胞與基因治療產品，統稱為「人類細胞、組織及人類細胞或組織構成之產品」(Human cells, tissues, and cellular or tissue-based products，下稱 HCT/Ps)。透過源自公共衛生服務法 (Public Health Service Act，下稱 PHSA) 此等國會等級之立法，使 FDA 有管轄權得管制生物製劑免於散佈傳染病，訂立聯邦層級之美國聯邦法規 (Code of Federal Regulation，下稱 CFR)，以美國法典第 21 篇之 21 CFR 1271 此一法規，專門規制人類細胞、組織及人類細胞或組織構成之產品。

除此規制通案之法規外，在個案層面上，究竟由人類細胞或組織構成之產品，上市前的審核應依循藥物？或生物製劑？甚或複合式產品的審查基準？2014 年美國聯邦法院在一指標案件「再生醫療公司訴美國 FDA」中，就間質幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell) 之自體抽出、培養、複製、再回輸之醫療行為，聯邦法官就此一細胞產品是否應受 FDA 食品藥物化妝品法規制，形成判例法之判斷標準，恰為新興細胞產品法制定位之抽象爭論形成一值得研究之具體個案。以下謹就 21 CFR 1271 之法制架構與再生醫療公司訴 FDA 一案加以分析，以形塑美國細胞與基因治療產品之法規制模式。

## 貳、21 CFR 1271 之規範範圍與區別標準

<sup>7</sup> <https://healthcare.uslegal.com/organ-donation/legislation/the-national-organ-transplant-act/>

<sup>8</sup> W.P Sheridan, M Wolf, J Lusk, J.E Layton, L Souza, G Morstyn, A Dodds, D Maher, M.D Green, R.M Fox, GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR AND NEUTROPHIL RECOVERY AFTER HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION, The Lancet, Volume 334, Issue 8668, 1989, Pages 891-895, ISSN 0140-6736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91552-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91552-3), <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673689915523>

## 一、何謂人類細胞、組織、與由人類細胞或組織構成之產品？

21 CFR 1271 之原則性定義如下：「包括或由擬作為植入、移植、輸入、或移轉至某一人類受體之人類細胞或組織所組成之成分」。例外情形，依 21 CFR 1271.3 (d) 規定，「用以移植的血管化器官、血液或血液成分、以及從非人類之動物衍生之細胞或組織」，雖然也是廣義的細胞或組織，但因已經規制於 21 CFR 607 與 21 CFR 207，故不受 21 CFR 1271 規制。由此定義性規定可知，細胞或組織產品，凡即將植入、移植、輸入、或移轉至某一人體，而非器官移植之器官、血液、或從非人類之動物衍生之細胞或組織，都是該法規制範圍<sup>9</sup>。

21 CFR 1271.3 (d) 更進一步具體例示，骨頭、韌帶、皮膚、硬腦膜、心臟瓣膜、眼角膜、自臍帶血或其週邊血衍生之造血幹細胞、操作過之自體軟骨細胞、合成介質之上皮細胞、精液或其他再生組織，皆屬人類細胞、組織及人類細胞或組織構成之產品<sup>10</sup>。

## 二、依風險高低區分人類細胞、組織、與細胞或組織產品之規制路徑 (regulatory pathway)

就上述應受 21CFR 1271 規制的細胞、組織或由人類細胞或組織構成之產品，該法規進一步將之區分為低風險與高風險兩類別，若屬低風險類別，需適用公共衛生服務法 (PHSA) 第 361 條，其效果是只要符合 21 CFR 1271 等規定者，包含證照查驗登記 (FDA Registration & Listing)、捐贈者合適性 (Donor Eligibility)、人體組織優良操作規範 (Good Tissue Practice) 等，即可在市面上使用<sup>11</sup>。

但若屬於高風險類別，則需適用 PHSA 第 351 條，除需符合證照查驗登記、捐贈者合適性、人體組織優良操作規範等，最重要者，並且要符合 FDCA 的新藥及試驗新藥 (New Drug Application, NDA; Investigational New Drug, IND) 或新生物製劑 (Biologics License Application, BLA) 等繁複、費時且需費甚鉅之臨床試驗及申請上市程序，由 FDA 核准給予藥證或生物製劑證後，才能上市<sup>12</sup>。

因此，有些細胞、組織、或由人類細胞或組織構成之產品，例如某些脂肪組織

<sup>9</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271>

<sup>10</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1271.3>

<sup>11</sup> <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/tissue/ucm073366.htm>

<sup>12</sup> *Id.*

(adipose tissue) 構成之產品，性質上屬於結構性的組織 (structural tissue)，若就其操作之離心速度快慢 (centrifugation speed) 分析，可以確認脂肪細胞不被改變，可認為屬於低風險，則只需受 21CFR 1271 與 PHSA 第 361 條規制。至於其他的細胞、組織、或由人類細胞或組織構成之產品，因為細胞本質被改變，就屬於高風險，除需受 21CFR 1271 與 PHSA 第 351 條規制外，還需依 FDCA 之規定，視其符合「藥品」(drug)、「生物製劑」(biologics) 甚至可能因為結合某種器材而符合「醫療器材」(medical device) 之定義而應循個別之上市前審核規制 (premarket approval)，並取得藥證、生物製劑證或醫療器材證，方可合法於市面上使用<sup>13</sup>。

### 三、風險高低之區別標準：「最小操作原則」與其例外「同一手術程序例外」

依 21 CFR 1271.3 (f) (2) 之規定，決定人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品究竟屬於低風險或高風險之判斷標準，關鍵在於操作者對其所進行的處理，是否符合「最小操作」(minimal manipulation) 之定義：「不改變細胞或組織有關生物特徵之處理」(processing that does not alter the relevant biological characteristics of cells or tissues)<sup>14</sup>。若是最小操作，則屬低風險；若否，則屬高風險。依此定義，千變萬化、不一而足之各種細胞或組織操作，必須回歸檢視操作處理後之人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品決定，究竟其生物特徵是否已經改變，而非其原貌？因為細胞的特性之一就是容易受到環境的條件改變而改變，有生物學家與論者因此認為，人體細胞一經離開人體，只要稍加抗生素或其他保存液，嚴格論之，細胞的原貌就會受到環境而改變。因此，就決定人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品的管制路徑爭議，往往最核心之問題就是源自此對於人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品其生物特徵是否變化，產生兩極化的論爭。

若依嚴格的界定，對於從人體取出之細胞予以培養，就會超越「最小操作」，從而必須視此等產品符合藥品或生物製劑，甚至醫療器材之定義，而循 FDCA 上市前審核規制之規制路徑。是以，美國此等以「最小操作」與否區分高低風險之決定人類細胞、組織、或由細胞或組織構成之產品，可說是對於細胞生技產業，尤其是大量使用取出細胞再培養、複製後回輸人體的再生醫療產業，形成一管制密度極高的法制環境，並產生

---

<sup>13</sup> *Id*

<sup>14</sup> <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM085439.pdf>

不利業者快速上市發展與病人不易迅速取得相關新興產品的規制效果。

正因此等管制相當嚴格，依 21 CFR 1271.15 (b)<sup>15</sup>，仍有某些情況之例外可以免於被認定為超越最小操作。此即「同一手術程序例外」(same surgical procedure exception)。依此例外之要件，此等人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品必須

- (1) 取自同一人且回植同一人（自體回植），
- (2) 回植必須發生於同一之單次手術中，
- (3) 人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品必須仍維持同一態樣，至多只能進行滋潤、清洗與成型等處理。

### 參、規制模式之評析

綜上所析，美國細胞與基因治療產品之法規制模式，從國會立法的層級觀之，是在原來 FDCA（相當於台灣藥事法）與 PHSA（相當於台灣傳染病防治法）的架構下，凡符合「藥」、「生物製劑」或甚至「醫療器材」的細胞產品，就應該走 FDCA 的新藥，試驗新藥（NDA, IND）或新生物製劑（BLA）等臨床試驗及申請程序。

由美國眾院圖書館資料庫之 FDCA 法條目錄觀之，可知美國藥事法全法並沒有何等「專章」專為細胞產品特別開立一章節以規制之。PHSA 亦是如此，只有原來對生物製劑產品預防傳染病的管制等，就人類細胞、組織或由細胞或組織構成之產品區分風險高低而規定於第 351 條與第 361 條。

就行政機關的法規命令層級，21 CFR 1271 於某程度上，可以說是一部「專法」，因全法定義人類細胞、組織與由細胞或組織構成之產品應如何適用 FDCA 與 PHSA。但是必須特別注意的是，CFR（Code of Federal Regulation）終究並非國會通過的法律，以 21 CFR 1271 而言，只是國會以 PHSA 授權聯邦政府得以為防治傳染病之目的而制定法規命令。

以上所析之此等規制模式，究竟應如何檢討與評價？在美國法學論述已有多種不同意見。例如 Greg Pivarnik 認為，從病患自體取出的細胞不應與藥廠量產藥品相提並論，為尊重病人醫療上身體自主權，自體細胞治療不需適用 FDCA 之上市前審查，只需

---

<sup>15</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1271.15>

適用 PHSA 第 361 條預防傳染病傳播即可，因此醫療機構不須適用昂貴、耗時之上市前審查程序即可執行自體細胞治療<sup>16</sup>。Mary Ann Chirba 與 Stephanie M. Garfield 主張自體細胞治療不需要受任何管理，亦即不應適用 PHSA 第 361 條規範<sup>17</sup>。Richard A. Epstein 認為一般病人會願意接受有風險的新療法，而 FDA 的過度管理阻礙病人使用新醫療科技<sup>18</sup>。另有折衷論者主張，對於有潛力的再生醫療產品可另定管制路徑，已確立安全性之產品不需事前審查，而適用上市後監督管理制度即可<sup>19</sup>。綜合分析許多論述，都指向呼籲美國就人類細胞、組織與由細胞或組織構成之產品之規制應該更有彈性，以免延滯產業發展與病人及早得到治療機會的可能性。儘管如此，安全性的確保仍是任何細胞產品發展的最重要前提。

## 肆、細胞療法之判例法：United States v. Regenerative Scis., LLC

### 一、案件背景事實與幹細胞療法技術簡介評析

幹細胞是一群尚未分化的細胞，它能分化成多種具有特定功能的細胞。例如：造血幹細胞能夠分化成多種具有免疫功能的淋巴球或是嗜酸/鹼性球。而幹細胞依據分化能力不同，可以依序分成全能性（totipotency）、超多能分化性（pluripotency）以及多能分化性（multipotency）。除了分化成不同細胞類型的能力外，幹細胞還具有自我再生（self-renewal）的能力。

2005 年起，再生科學公司（Regenerative Sciences, LLC）於其位於 Broomfield Colorado 之診所，由其主要股東 Christopher Centeno 醫師與 John Schultz 醫師共同開發 Regenexx-C（Cultured）Procedure（下稱「Regenexx-C」）療程，目標在治療關節炎與其他骨科症狀。兩人並將此技術共同獨家授權予其診所。此療程之治療方法乃從病人的骨髓或骨髓液分離出可以分化成骨頭與軟骨細胞的自體間質幹細胞（autologous mesenchymal stem cells，下稱 MSC 細胞），再把 MSC 細胞以病患的自體細胞血小板裂

---

<sup>16</sup> Greg Pivarnik, Cells as Drugs?: Regulating the Future of Medicine, 40 AM. J.L. & MED. 298, 319-321 (2014).

<sup>17</sup> Mary Ann Chirba & Stephanie M. Garfield, FDA Oversight of Autologous Stem Cell Therapies: Legitimate Regulation of Drugs and Devices or Groundless Interference with the Practice of Medicine?, 7 J. HEALTH & BIOMEDICAL L. 233, 238, 270 (2011).

<sup>18</sup> Richard A. Epstein, The FDA's Misguided Regulation of Stem Cell Procedures: How Administrative Overreach Blocks Medical Innovation, 17 LEGAL POL'Y REP. 1 (2013).

<sup>19</sup> Arnold I. Caplan & Michael D. West, Progressive Approval: A Proposal for a New Regulatory Pathway for Regenerative Medicine, 3 STEM CELLS TRANSLATIONAL MED. 560 (2014).



解液 (autologous platelet lysate) 培養、增生、複製至一定數量後，並混以從州際通商買自其他州之藥廠製造之抗生素四環黴素 (doxycycline) 成為一混合液 (Mixture)，再以皮下注射到該病人經核磁共振 (MRI) 證實骨頭退化的受傷處。據其診所發表之研究論文，注射後 24 週過後，統計上顯示病人的膝軟骨有顯著增生的現象，且病人疼痛情況 (VAS pain scores) 降低、關節活動能力增高<sup>20</sup>。該診所每月約有 20 病例，每例收費約 7000-9000 元美金。再生科學公司之廣告宣稱，Regenexx-C 療程可以治療骨質損傷與關節炎、骨骼肌肉系統與神經損傷、慢性椎間盤突出症，以及軟組織受損。

Centeno 醫師團隊之 Regenexx-C 療程雖然能改善症狀，但是治療的過程中有許多潛在風險需考量。例如：由自體取出的骨髓間質幹細胞，在體外進行放大培養後，細胞性質是否改變並維持原本高度分化之性質？在個案報告中，雖然細胞培養的代數控制在五代以內，但是 Centeno 醫師的團隊亦發現隨著代數增加，細胞的生長速度也會逐漸變快。顯示與細胞生長相關的功能受到調控，進而影響細胞生長速率。

單在體外培養，便會使得細胞生長受影響，對於幹細胞全能分化性質之維持也必須監控。必須確定在體外培養時，細胞仍具有幹細胞的特性，若細胞在體外培養時已經進行分化，則回注到病患體內會是一群組成未知的細胞，如此導致治療風險增加或是治療效果降低。然而，在本案例中，對於幹細胞特性之維持並無檢測，故無法確認注入回去的細胞是否仍為幹細胞，亦不能確定軟骨組織的增生乃因注射幹細胞造成的結果。另外須考量的是，放大過程中細胞的均質性仍維持，意即在每次取出間質幹細胞，經過放大後，再注回患者體內的過程中，幹細胞的純度或比例能否具一致性。若無法確定細胞的均質性，則治療效果仍無法穩定掌握。

此療法另一須考量的問題是樣本數不足，僅由此單一個案不能肯定幹細胞治療對於退化性關節疾病治療具有絕對的功效，仍需要進行較為大量的臨床試驗才能評估幹細胞治療的療效以及安全性。對於幹細胞治療的應用，以現今醫學及科技觀之，就其安全性及療效，仍存有許多疑慮。雖然在 Centeno 醫師的團隊的例子數據顯示似為成功，但在未來要廣泛安全地應用於再生醫學，仍有許多努力的空間。

## 二、FDA 對再生科學公司的管制手段-警告信與禁制令

2008 年起，FDA 開始對再生科學公司發出警告信 (warning letter)，警告再生科學

---

<sup>20</sup> Centeno, C.J., et al., Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. 11 Pain Physician 343 (2008).

公司之 Regenexx-C 療程違反 FDCA 與 PHSA，但再生醫療公司仍繼續該療程。2010 年 8 月，FDA 向法院聲請對再生科學公司下禁制令（injunction）獲准，禁制令命令再生醫療公司「停止以抽取、處理、並再回輸病人骨髓幹細胞之方式治療骨頭與關節疾病」。再生醫療公司於是對此禁制令提起反訴（counterclaim），聘請律師與紐約大學法學院等法學教授為專家證人，與 FDA 展開一連串的法律爭訟。一審之聯邦特區地區法院（The U.S. District Court for the District of Columbia）判決再生醫療公司敗訴<sup>21</sup>。而在 2014 年 2 月 4 日，美國聯邦特區上訴法院維持原判，仍判決再生科學公司敗訴<sup>22</sup>。

### 三、雙方攻防重要論點分析

本案最重要的論點之一，在於 Dr. Christopher Centeno 主張其 Regenexx-C 療程只是一種醫療行為（medical procedure），應受行醫執業自由的行使（practice of medicine）所保障。而其混合液（Mixture）只是取自病患的細胞，再混合抗生素後回輸同一病患，既非藥品也非生物製劑，只是醫療行為過程的一部分（medical procedure）。

就此論點，一審與二審法院都認為，再生科學公司違反 FDCA 331（K）及 PHSA 262（j）。因為混合液（Mixture）同時符合藥品與生物製劑的定義，故必須符合藥品不得摻偽、不可標示不實等 FDCA 之規制。

Dr. Christopher Centeno 又主張，FDA 是聯邦機關，就其於 Colorado 州進行的 Regenexx-C 療程，依據行政程序法（Administrative Procedure Act（APA）5 U.S.C. 706（2）），FDA 其實並沒有管轄權規制其療程。

就此論點，法院雖認為有理，但卻發現，原來 Dr. Christopher Centeno 混入病患自體 MSC 細胞的抗生素四環黴素（doxycycline）而製成之混合液（Mixture），該抗生素四環黴素正是經由州際通商（interstate commerce）而從其他州之藥廠所製造之抗生素而由 Dr. Christopher Centeno 購入，所以 FDA 有管轄權。

再者，在技術面上的認定，法院並強調，再生科學公司無法舉證 Regenexx-C 療程對 MSC 細胞培養複製（expansion in culture）之處理，沒有超越 21 CFR 1271 之「最小操作」。於此，聯邦法院就藥品安全性的舉證責任，再次確立應由業者，而非由政府機關，亦即 FDA，負舉證之責。

---

<sup>21</sup> United States v. Regenerative Scis., LLC, 878 F. Supp. 2d 248, 251 (D.D.C. 2012).

<sup>22</sup> United States v. Regenerative Scis., LLC, 741 F.3d 1314, 1317 (D.C. Cir. 2014).

綜上所析，聯邦特區上訴法院認為 Dr. Christopher Centeno 之主張皆無理由，判決再生科學公司敗訴。

## 伍、結論

美國就細胞與基因治療產品之法規制模式，有其特殊的藥安事故歷史脈絡、社會對藥品安全性的高度共識與要求，因此其管制細胞產品係以風險高低為區分，就風險高者，仍須循嚴格的上市前審核程序，透過臨床試驗的新藥開發程序，方能上市。不過，在符合特定要件下，例如，某細胞療法於臨床試驗過程提早發現對某疾病或/及特定病人群有突破性的療效，仍非不得循快速審核軌道（fast track）而受到美國 FDA 之早期承認（early approval）。

除此之外，美國生技新藥之研發與上市，整個產品的生命週期都受到 FDA 的高度管制，就法令於不同個案間的適用，往往係由 FDA 以不具法令拘束的指導（guidance）作為關鍵。是以，吾人在了解大架構之餘，於各種具體個案仍應參酌 FDA guidance 的指導，以在鼓勵生技醫藥產業創新發展、藥物安全性與有效性的確保、使病人迅速得到新療法治療等不同利益中，衡量出最合法合理的方案，也方能避免必須如再生科學公司與 FDA 於法庭來回攻防。

英國首相邱吉爾曾言：要進步，就要改變；要臻於完美，就要不斷改變（To improve is to change; to be perfect is to change often.）近期全球生技新藥的發展，就正處於快速改變的過程，尤其在美國跨黨派於 2016 年底通過以注資 48 億美金於 NIH 研究，並簡化行政程序以加速藥物開發之 21Century Cure Act<sup>23</sup>之後，幹細胞療法仍被形容為生醫藥領域的「荒野大西部」（the wild west），論者仍有謂或許只能「注了再看看」（inject and see）<sup>24</sup>，都說明了生醫界就改變後新事物之難以預料<sup>25</sup>，實難定論。是以，本文認為，我們的社會對細胞療法的認知與接受度究竟有多高（或多低？），就此等新療法的法制化，社會能承擔的風險有多大？若選擇不承擔風險，能等待的時間有多久？對於風險承擔的機制，例如，持續十數年以上的上市後監督（post market surveillance）與問責（accountability）

---

<sup>23</sup> Kathy L. Hudson, Ph.D., and Francis S. Collins, M.D., Ph.D., The 21st Century Cures Act — A View from the NIH, *N Engl J Med* 2017; 376:111-113

<sup>24</sup> <https://www.wired.com/2016/12/future-regenerative-medicine-inject-see/>

<sup>25</sup> <http://www.sciencemag.org/news/2016/12/under-21st-century-cures-legislation-stem-cell-advocates-expect-regulatory-shortcuts-0>

機制，又應該訂立規定並執行到何等之程度？凡此種種，在在都是吾人從美國就細胞與基因治療產品之法規制模式與判例法中值得深究的課題。