

赴日考察基因醫藥衛生科技發展現況及管理規範

亞太科學技術協會 2001 年科技策略工作計畫

(計畫編號：01-01-08-D)

出國人姓名/職稱：

服務單位：

紀雪雲參事

行政院衛生署科技發展組

陳善純高級研究員

行政院衛生署科技發展組

楊文光研究員

中央研究院生物醫學研究所

蔡葭芬博士

行政院國科會生物處

出國期間：九十年五月十三日至五月十九日

報告日期：九十年六月二十一日

報告摘要

本計畫目的在考察日本基因醫藥衛生科技之發展現況，特別針對基因治療、基因生技相關產品之管理規範，以及基因醫藥生物科技所引發倫理、法律、社會問題（ELSI）之評析，以作為我國相關策略擬定之參考。考察期程為九十年五月十三日至五月十九日，考察團一行四人，由衛生署科技發展組紀參事雪雲領隊，團員包括中研院生醫所楊教授文光（國內「基因醫藥衛生尖端研究計畫」副總召集人）、衛生署科技發展組陳高級研究員善純（基因計畫衛生署業務聯絡人）、及國科會生物處蔡博士葭芬（國科會基因計畫業務聯絡人）。考察期間共計參訪愛治縣癌症中心、名古屋大學、自治醫科大學、東京大學醫學院、筑波大學生物學系、國立癌症研究中心、日本組織工程生技公司(Japan Tissue Engineering Co.)，與麒麟(KIRIN)公司藥物研發部（Pharmaceutical Division）等機構。並攜回多份日本厚生省基因治療指導綱領、基因食品管理規範、醫院進行細胞治療人體試驗 IRB 與 Informed Consent 範本供參考。

日本醫學界在細胞治療/基因治療方面之進展，雖不見得超越我國很多，但已有制度化的申請與審查機制與管理規範，此對其臨床研究與應用的積極面影響不在話下。另外政府對重點科技研發的配套鼓勵策略，以及產學合作的多元互惠模式，都很值得我們借鏡。

目次	頁碼
壹、考察目的	4
貳、考察行程表	5
參、每日行程 (包括參訪機構、受訪對象、背景介紹、 訪談內容、可借鏡之處等)	6
肆、綜合考察心得	17
伍、建議	19
陸、附件	
一、「基因醫藥衛生科技」管理規範參考資料清單	20
二、可邀請訪台之專家教授建議名單與相關網站	21

壹、目的

行政院衛生署與國科會自八十七年度開始共同規劃推動「基因醫藥衛生尖端研究整合型計畫」，迄今已滿三年。該計畫並將自明（91）年度起轉型為「基因體國家型科技計畫」，將進一步整合基礎研究、臨床應用、產業研發資源，在學、研、醫、政、產全面投入下，加速國內基因生技發展在國際間立足，期能繼電子科技之後，再創台灣科技與經濟高峰。而隨著基因醫藥生物科技的突飛猛進，其在臨床應用所衍生的風險與適法性爭議也漸浮上檯面。本項考察計畫乃藉由參考鄰邦日本基因醫藥衛生科技之發展現況，特別針對基因治療、基因生技相關產品之管理規範，以及基因醫藥生物科技所引發倫理、法律、社會問題(ELSI)之評析，作為我國相關策略與法規擬訂之參考。

貳、赴日考察基因醫藥衛生科技發展現況及管理規範行程表

Itinerary Of Japan Visit (May 13 - May 19, 2001)

Members : 紀雪雲參事 Dr. Hsueh-Yun Chi、 陳善純高級研究員 Dr. Shan-Chun Chen
楊文光教授 Prof. Wen-Kuang Yang、 蔡葭芬博士 Dr. Gia-Fen T. Chen

Date	Time	Major Activity	Remarks	頁碼
May 13 (Sun)	09:30 11:30 15:30	CKS Airport check-out CI-100 (TPE to Tokyo) Arrive in Haneda, Tokyo Van pick-up arranged by Mr. Masato Hosoda	Passport with valid Japan visa;	
May 14 (Mon)	07:20 11:00 18:45 20:21	Tokyo to Nagoya (名古屋) by Nozomi 43 Meeting with Dr. Toriyama、Dr. Toriyama of Aichi Cancer Center of Nagoya Univ. Leave for J-TEC, Meeting with Dr. Takamura Leave for Tokyo by Nozomi 64 Arrive in Tokyo	參訪內容： 愛知縣癌症中心/名古屋大學 Skin expansion technology 體外皮膚之增生研究 體幹原細胞治療術 胚幹原細胞分化研究	6
May 15 (Tue)	10:48 13:00 16:01	Tokyo to Oyama by Nasuno 237 Meeting with Prof. Ozawa and Takaku of Jichi Med. College Univ. Leave for Toky by Nasuno 254	參訪內容： 自治醫科大學/Tochigi 樞木縣 基因治療研究 AAV and Retroviral Vector 幹原細胞之基因傳送	8
May 16 (Wed)	11:00 17:00	Meeting with Dr. Asano、Dr. Arai and Dr. Tahara of Inst. Of Med. Sci. of Tokyo Univ. Back to hotel	參訪內容： 癌症基因治療臨床前研究 體外細胞之基因傳送 樹突細胞之基因免疫療法	10
May 17 (Thu)	9:00 14:00	Meeting with Dr. Darryl Macer of Inst. Of Biol.Sci. of Univ. of Tsukuba (筑波大學) Meeting with Dr. Yoichi Takaue of Nat'l Cancer Center	參訪內容： 日本厚生省有關細胞療法之管制 規範 新科技癌症療法臨床試驗 攝護腺及癌症病人之樹突細胞體 外疫苗製造方法及免疫療法之人 體試驗	12
May 18 (Fri)	10:30 15:00	Meeting with Dr. Asano、Dr. Shimosaka of Kirin Brewery Meeting with Dr. Tsunoda of Inst. Of Med. Sci. of Tokyo Univ.	參訪內容： 麒麟公司生物醫學科技研發部 基因細胞療法之規範 新科技專利法規 細胞生長激素相關療法 惡性腫瘤之自體樹突細胞免疫療 法 大腸直腸癌利用 CEA 之腫瘤疫苗 療法之人體試驗	15
May 19 (Sat)	17:20 19:40	CI-101 (Tokyo to TPE) Arrive in CKS Airport → Taipei		

旅館：Sunroute Hotel，新宿，東京 (TEL：03-3375-3211、FAX：03-3379-3040)

參、每日參訪內容

第一日：2001.05.14 (週一)

參訪機構：

一、名古屋大學醫學院附設醫院 (Nagoya University Medical School)

受訪對象：

(一) 形成外科 (Department of Plastic and Reconstruction Surgery)

受訪者：主任教授--鳥居修平(Shuhe Torii, M.D., Ph.D.)、助教授--鳥山和宏 (Kazuhiro Toriyama, M.D.)

(二) 組織工程系 (Department of Tissue Engineering)

受訪者：主任教授上田實 (Ueda)、副教授 (講座) 昌賢一郎 (Ken-ichiro Hata, D.D.S., Ph.D.)

背景介紹：名古屋大學醫學院自 1999 年建立全日本第一處「細胞組織工程」研究中心，研究團隊由上田教授擔任日本組織工程學會會長，昌賢副教授為執行長。進行基礎到臨床之研究試驗，其自體上皮細胞培養移植已有一百例以上，全日本約有 1000 例，全球約上萬例。

訪談內容：

(一) 研究重點：細胞組織工程的臨床應用

第一代：上皮細胞培養與移植，由病人自體皮膚移植 (根據哈佛大學 H. Green 之上皮細胞培養方法 O'cemer 之移植術、Green System)、脂肪細胞培養、軟、硬骨細胞分化 (collagen、sponge、mechanical stretching)、神經細胞培養與分化 (collagen tubing 連接斷掉的週圍神經 femoral nerve)、眼角膜 (cornea) 組織培養、兔子動物模式

第二代：肝臟細胞組織、胰臟、心臟肌肉細胞、腎臟

第三代：以基因轉殖改進細胞組織，例：Sapycin gene transfer into keratinocytes 產生短暫性之抗生素表現，可抵抗細菌感染。為確保安全，所有實驗材料要先作梅毒、HBV、HCV 及 HIV 之檢測。一般手術後一星期之著生率為 88%，上皮生成率平均約 12.8 天。

(二) 研究經費：

1. 一般上皮組織約需 20 天體外培養，才能長至 50-100 μ 厚度，其費用 (未計人事費) 每個 75 cm^2 flask 約 US\$200。本技術多用以治療需換膚 15-20% 之病患，材料費約為 US\$10,000，是由 J-TEC 提供該公司的 tissue，其他費用由受試者自行負擔，臨床試驗計畫並無其他單位補助。
2. Nagoya Hospital 為一所教學醫院，但其研究經費很少是由醫院補助，而是大部分來自大學，另有部份為企業捐贈。
3. 審查規範：組織移植前要經 Ethical committee 同意，並由病患簽署

informed consent，目前未曾發生過法律糾紛。

4. 可借鏡之處：

優點：(1) 為日本醫學科技重點研究中心，已有國際合作計畫。

(2) 上皮細胞培養移植術之技術轉移到 J-TEC，可得高品質之臨床用材料（自體上皮細胞層），不需自己配製，可專門注重臨床應用之研究。

(3) 朝向基因科技和組織工程之配合發展，雖列為「第三代研究」，已有相當好的初步成果。

缺點：Infrastructure 仍依照日本傳統之「教授研究室」制度，年輕醫師與研究者必須服從年長教授，較少有機會自動自發，獨立思考和創造具前瞻性的研究。

二、日本組織工程株式會社 J-TEC (Japan Tissue Engineering Co., LTD.)

受訪對象：研究開發部長 高村健太郎 (Kentaro Takamura, M.D., Ph.D.)、Chief Operating Officer 太須賀俊裕 (Toshiro Osaka)

背景介紹：J-TEC 位於愛知縣蒲郡市（距名古屋約 90 分鐘車程），建立於 1999 年二月，由愛知縣科學技術交流財團推動，名古屋大學醫學部上田實教授主持之與「臟器工學研究會」發起，為日本現階段生技發展重點之一，政府有多方優惠輔導措施。現有人員 30 名，研發人員佔 19 名，其中六位博士，十位碩士。

訪談內容：

1. 研究重點：核心技術來自 Nidek (Eye and Health Care)、Toyama Chemical (Pharmaceutical Co.)、INAX (Building Materials/Ceramics)，目前重點為 Cell Culture (epidermis、dermis & cornea)、Biomaterial (scaffold、cartilage & bone)、以及 cell biology (stem cell & neurology) 等，自行研發之新技術已有十餘項專利在申請中。主要產品為 epidermis、dermis、及 cartilage。並且正研發導入 sapecin gene 之 anti-microbial skin-transplantation，以增加移植皮膚之抗感染能力。
2. 實驗室設施：為三層樓最新設備，二樓為動物房，三樓為 GLP、GMP、GPMSP (Good Post-Marketing Service Practice) 設施，專門配製培養人用臨床規格之細胞組織，並研發具有商機之生技產品。
3. 研究經費：J-TEC 最初投資金額為四億日幣，政府低息借款 8.9 億（利息 <1.2%，且每年依公司之獲利多寡來決定應償還額度），共約合美金 1200-1300 萬；政府自 1998-2003 已再補助研究經費約 1710 萬日幣（依不同研究重點，可分別向厚生、科技文部、產業省申請），預期 4-5 年後可達收支平衡。

- (1) 審查規範：J-TEC 有自己的倫理委員會，審查相關產品之倫理性與安全性，成員包括科技交流財團理事長、醫學院教授、社會倫理學者、新聞從業人員、J-TEC 及投資母公司之幹部等。
- (2) 可借鏡之處：
 - 優點：(1) 政府以多項優惠方案輔導鼓勵，有利新科技生根發展。
 - (2) 有母公司技術投資，可免負擔專利技轉之高權利金。
 - (3) 與大學基礎與臨床研究機構有密切合作。
 - (4) 政府各部門各依任務定位，制定所支持發展之研究方向與主題、經費、對象。
 - (5) 政府雖提供大筆借款及研究經費，但成果完全下放。

第二日：2001.05.15 (週二)

參訪機構：自治醫科大學 (Jichi Medical School)

受訪對象：醫學院內科血液學、輸血、細胞移植部、分子病理治療研究部及基因 (遺傳子) 治療研究部--小澤敬也教授 (Keiya Ozawa, M.D., Ph.D.)

背景介紹：自治醫科大學位於櫛木縣河內郡，在一小小的大學城內，外觀環境並不起眼，但卻是藏龍臥虎之地。研究團隊領導教授為 Dr. Takaku (高久教授)，在台北即耳聞他是日本基因治療研究與制定 Ethical issue 之重要人物，可惜當天他正好到東京都開會，故未能拜會。而小澤教授為實際研究工作之主導者，很熱誠地為我們介紹他們的研究現況，並提供許多管理規範之參考文件。

訪談內容：

1. 研究重點--自治醫大的基因治療研究有三大重點：

- (1) 血液骨髓幹細胞之基因傳送與血液疾病基因治療—利用 AAV 作為基因載體，傳送「可篩選之擴張性基因」(selective amplifier gene) 進入造血幹細胞，主要是改造 erithrogen receptor 和 G-CSF 等細胞激素基因，可藉由 Tamoxifen 藥性促使細胞激素表現，達到血幹細胞擴大繁殖之目的。
- (2) 巴金森氏症之基因治療 (日本人罹患此病之比例約為 1/1000) —利用 AAV 基因載體，分別攜帶 tyrosine hydroxylase (TH)、aromatic-L-amino acid decarboxylase (AADC) 和 GTP cyclohydrolase I (GCH) 三種基因 (能調控 dopamine 之生合成)。動物模式已從大鼠作到猿 (Macoque monkey)。小澤教授以 video 顯示其在 Tsukuba (筑波) 的國家靈長類動物中心進行之基因治療動物實驗，先以 MPTP 處理引致巴金森氏症後，再以 stereotactic injection 將 15 ul of 10^{13} / ml AAV-vector 注入 striatum，可得很好的治療效果，且藥效可達至少一年。
- (3) 血友病之基因治療研究 (與 Avigen 合作進行，細節不清楚) — 也是以

AAV 攜帶 Factor VIII 或 Factor IX 基因進行治療（採肌肉注射）。此方法目前也已開始籌劃進入臨床試驗。

日本基因治療用 vector 多為 commercial available vehicle，目前僅名古屋大學之 liposome（for 鯨-interferon gene transfer）及 Osaka Univ.之 HGF（Hepatic growth factor）gene transfer 是用日本自行研發之 vector。

目前還有以 Bone Marrow injection to muscle for vassal disease，此屬 direct therapy，只要通過院方的 IRB 審查，無需提送政府部門審查。

2. 實驗室設施：以 P2 Lab 規格進行一般細胞治療研究，以 P3 Lab 規格進行基因治療臨床試驗。
3. 研究經費：日本政府大力投入 Functional Genomics 研究，對基因治療研究也很支持，故研究經費非常充裕，Dr. Ozawa 的三項主題研究每年即有近 US\$300 萬元經費。

4. 審查規範：一般細胞治療（包括骨髓移植與幹細胞研究），如不牽涉基因傳送（gene transfer），僅需將 proposal 提交醫院進行 IRB 倫理審查通過，即可進行。若為基因治療臨床試驗，則需先由醫院之 IRB 審查後，再提送政府審查—分別由厚生省審查新科技/新產品之倫理及安全性，文部省審查科學研究適當性，再由聯合審查委員會（Dr. Takaku 為審查委員之一）決定是否通過執行。對醫師及學者而言，固然覺得是層層束縛，但就政府角度卻是對新科技發展審慎地加以雙重安全門檻，此實乃見仁見智的觀點。（基因治療人體試驗審查流程參見附圖一）

站在鼓勵臨床研究之立場，即或 IRB 審查委員會認為該試驗治療效果不高，但只要無危險性，仍傾向准予進行試驗。目前日本已有十二件基因治療臨床試驗案在進行或正審查中。申請至核准進行約需 2 年時間。

5. 可借鏡之處：

優點：(1) Dr. Ozawa 兼具基礎與臨床研究資歷，專注於 AAV 載體之應用，研究成果斐然。其研究由基礎而至臨床循序漸進，根基穩固，臨床試驗成功機率較大。

(2) 自治醫大的高久教授在日本政府之影響力很大，自治醫大之學術地位（在基因治療方面）可與東京大學分庭抗禮。高久教授推動基因治療研究與 Regeneration medicine 不遺餘力，但仍給予後進如小澤教授自由發揮研究興趣之空間，不似傳統日本教授那樣監持在其下屬發表論文時要求掛名或擔任 Corresponding author。

(3) 日本的國家級動物中心設於筑波，每年經費約 30 億日幣（！），由學者提出申請計畫書，經管理委員會審核通過後即可進駐，並由中心負責代養。

6. 疑問：Dr. Ozawa 以 Avigen 公司專利之 AAV 載體合作進行基因治療研究（但

Avigen 並未提供經費補助)，不知雙方對於未來臨床試驗成果之智財權歸屬如何協議？

第三日：2001.05.16（週三）

參訪機構：東京大學醫科學研究所（Institute of Medical Science, University of Tokyo, IMSUT）及尖端醫藥研究中心&附屬研究醫院（Advanced Clinical Research center & Research hospital）、外科臟器細胞工學研究系（Department of Surgery and Bioengineering）

受訪對象：新井賢一教授/所長（Ken-ichi Arai, M.D., Ph.D.）、淺野茂隆教授/院長（Shigetaka Asano, M.D., D.M.Sci）、田原秀晃教授/系主任（Hideaki Tahara, M.D. Ph.D.）

背景介紹：東京大學基礎及臨床研究的名望自不在話下，此行原以訪問田原教授為主，並簡短拜會附屬醫院之淺野院長，未料能有機會見到新井所長，並因而了解東京大學正積極規劃推動的「Asia-Pacific International Molecular Biology Network, IMBN」組織，獲得許多寶貴資訊。

東京大學醫學研究所（IMSUT）已創立百餘年（1892 ~ ），現有硬體規模（含動物中心）乃約於十年前所擴建，組織亦由 19 系所整合為三大部門：感染免疫 Department of Microbiology and Immunology、癌症增殖 Department of Cancer Biology、基礎醫學 Department of Basic Medical Science，附設單位有 Human Genome Center、Center for Experimental Medicine、Advanced Clinical Research Center，及四個核心實驗室：Lab. Of Animal Research、Lab. Of Molecular Genetics、Amami Lab. Of Injuvicious Animals & Research Hospital（由此架構可以明白新井所長之位高權重），此外還有多家藥廠及生技公司支持捐贈之「寄付研究部門」（Donated Lab.），例如：Division fo Stem Cell regulation（Amgen）、Division of Cell Processing（旭化成 Missho）、Division fo Hematopoietic Factor（中外製藥）、Division of Genetic Diagnostic（大塚製藥），藥廠因此可獲得第一手研究資源，是一種互惠的投資。

訪談內容：

1.IMBN—此為新井所長致力推動的無國界學術組織，他希望在亞太地區建構一個無論研究水準、資源、人才，與規範，皆可媲美 EMBO（The European Molecular Biology Organization）的分子生物科技研究網路，以促進亞太地區生命科學的發展。

IMBN 會員將不以國家為單位，而是以各研究機構名義加入，未來的網絡中心擬設在形象中立的新加坡，期能避免不必要的政治或經濟杯葛干擾（但他其實很擔心中共對我國加入的態度）。目前成員名單（不知

是否為 invited member) 有多位台灣資深卓越的教授 / 研究員加入，表示我國基礎醫學研究實力已受到一定程度的肯定。

Dr. Asano 已與澳洲 Dr. Clarke 共同規劃 Collaborative Scientific Venture，擬推動 Asia Pacific HFSP (Human Frontier Science Program)，以吸引亞太地區一流科學家加入此 program。

2. 研究重點：淺野教授的 Research Hospital 很重視尖端科技之臨床醫學研究，特別是他們在 Stem cells 方面的研究，已成為日本政府大力支持的 Translational Research Center。田原教授的主要研究興趣是發展 Gene therapy & immunotherapy 來治療 solid tumors。其研究內容包括：
 - (1) 和美國公司合作進行腎臟癌之 GM-CSF 基因傳送疫苗療法。
 - (2) 以 IL-12 送入 Dendritic Cell (DC cell) 以增加抗原呈現機能，以利癌症基因治療 (Colon cancer、Gastric cancer、Melanoma 等)。
 - (3) 以 Dendritic Cell 發展 immunotherapy & gene therapy，並評估腫瘤細胞之 immunosuppressive mechanism
3. 實驗室設施：東大設有一符合 GMP 規格之臍帶血銀行 (Cord Blood Bank)，目前已收集約 28,000 個 stocks，數量雖非最多，但號稱是最多樣性最完整的 Bank。
4. 研究經費：
 - (1) 政府提供之研究經費極充裕 (東大與京都大學為日本兩大基因體醫學研究重鎮)，體制上乃由團隊領導層的資深教授出面申請，再分配給團隊中其他研究者，田原教授已是很資深的研究人員，尚且無需為經費煩惱。
 - (2) 學界與業界均可提出計畫申請政府的研究經費
5. 審查規範：以 FDA 的 Guideline 來審查基因治療人體試驗。但 DC cell therapy 只要院內 IRB 審查通過即可。
6. 可借鏡之處：

優點：
 - (1) 由 Private sector 資助成立 Donation Lab.、長期提供人力支援臨床試驗行政作業.....東大是首開先河與產界多元合作的學術機構，如今在日本已漸漸蔚成風氣。透過法律明文規定，學術研究成果得以迅速技轉給產業，此互惠模式確實有利於生技產業的發展茁壯。
 - (2) 不僅研究經費優厚，近三、四年來政府也以大筆經費增建硬體設備，以利尖端研究與基因治療人體試驗之進行。
 - (3) 田原教授的 DC cell therapy 創意不多，其與國外 Richard Huggen & Peodil 之臨床試驗合作，也尚未有顯著成果，但能累積豐富經驗。

省思：
 - (1) 以 IMBN 的國際研究水準，台灣能提供哪些有特色且具實力的研究，以便未來在 IMBN 能有一席之地—研究實力就是參與國際事務的本錢！鼓勵研究、提昇研究水平也是外交上進軍 WHO 的一條路。
 - (2) 從新井所長與淺野教授這班學者對中共所存畏懼不願得罪的心態來看，我國的大陸政策或進軍世界組織的努力，要想尋求日本政府的

支持恐怕是非常困難的事。

第四日：2001.05.17（週四）

參訪機構：

一、筑波大學（University of Tsukuba）

受訪對象：Dr. Darryl Macer（Associated Professor, Institute of Biological sciences）

背景介紹：Dr. Macer 是美國 NIH 黃燕瓊博士（Dr. Melody Lin）及中山醫學院戴正德教授大力推薦之日本 Medical Ethics 學者，這次赴日考察前正逢中山醫學院主辦國際醫學倫理研討會，Dr. Macer 應邀來台，但因行程匆促，未有機會細談，他知道我們將訪日，乃邀請我們到筑波大學訪問。Dr. Macer 原籍紐西蘭，因為娶了日本籍妻子，十年前到日本。他的經歷背景有助對東西方文化差異的探討與了解。Dr. Macer 任教於筑波大學生物系，主教 Bioethics。此課程對生物細或醫學系都為選修。

1. 研究重點：
 - (1) Dr. Macer 早於 1993 年即展開亞太十個國家/區域（日、韓、東南亞等國，但未包括台灣及大陸）的生命倫理價值觀調查研究，近年來並重覆進行過，以比較前後的觀念變化。其調查對象包括一般大眾及具科技背景者。
 - (2) Dr. Macer 亦深入調查了解日本社會對基因新科技及其在醫學應用/人體試驗的觀念。他的研究發現不見得有科技背景者對新科技的接納度就高，相對反而因其思慮過多，而較全然不知的族群（the Don't-Know Group）更為保留。另外教育高低、宗教/文化背景亦似無直接關聯。
 - (3) 人民對政府愈信賴，政策法令的執行愈容易。在基因研究方面，美國人對其 FDA 的 Guideline 是相當遵守的（最新 Guideline 為 2001 二月修訂），歐洲對政府管理規範的認同次之，相對日本就差得多。
 - (4) 1990 年代初的調查顯示，日本社會對基因科技在臨床人體試驗/應用持肯定態度，日本人對醫師與研究學者亦持傳統尊敬的態度。到 1990 年代末期，調查卻顯示由於美國基因治療曾出現死亡病例（OTC 患者），導致部份民眾的心理恐慌（特別是從事科學研究者），轉而抱持保守態度。
 - (5) 日本現行之 Gene Therapy Guideline 乃 copy 自美國 NIH，另作些修正以符合國情。目前一切臨床試驗只要不涉及 gene transfer，都只要通過執行機關（構）的 IRB 審查即可。萬一發生死亡病例，一定要進行解剖以瞭解死因。不過現行 Guideline 對 Mitochondria disease 之 germ line，nuclear

transfer、cytoplasma family line 等研究應用，並未特別規範。

- (6) Dr. Macer 分享紐西蘭經驗，紐國的 IRB 成員中 2/3 為 Layperson，甚至主席也是 Layperson。他並建議 IRB 委員應找較年輕者擔任，因其對新科技的接納度較高。
- (7) 看重大眾教育，特別是經由中學老師教導，學生學習後，回到家中還可擴及影響家長。
- (8) 筑波本身是一個科學園區，然因下午還要趕回東京（兩地車程約 100 分鐘），未有機會到園區走訪。但 Dr. Macer 特別為我們邀請了一位跨國大藥廠 GlaxoSmithkline 在園區生技實驗室的代表丸山由佳女士（Yuka Maruyama, D.V.M., Associate Section Manager, Scientific Tech. & Strategy Team Research Division）參加我們的座談。GS 公司在筑波 Lab 有 120 位員工，以研發抗呼吸道感染症新藥與抗癌新藥為主要標的。該公司每年 R & D 經費佔總年度預算的 14-15%，可見其欲立足生技產業的企圖心。這家藥廠也與學研醫界保持良好互動關係。

2. 可借鏡之處：
- (1) Dr. Macer 的調查雖未在台灣進行過，但因同屬亞洲地區，價值觀有一定相通之處，其結果應可作為我國借鏡。擬邀請 Dr. Macer 進行台灣區的研究（建議可與國衛院合作），使我國的現況資訊被反應在國際間。
 - (2) 美國由 NIH 審核各醫院/的 IRB，日本並未有此審查制度，台灣則尚在建立 IRB 初期，實應規劃將來如何評估各醫院 IRB 的品質與公信力，各醫院的 IRB 若健全，政府就不用重覆管理了。
 - (3) 一般所指的 IRB，應依其功能區分為 Recombinant DNA Committee、Gene Therapy Committee、Medical Affairs Committee。
 - (4) Dr. Macer 有一枝快筆，每每研討會一辦完，就迅速將議題與報告內容彙集成書（且是英日文對照），我國也很需要這樣的專家快筆，可大大助於研究資訊成果的整理與擴散，乃至幫助政令宣導。

二、國家癌症中心（National Cancer Center, NCC）

受訪對象：垣添忠生院長（Tadao Kakizoe, M.D., Director of National Cancer Center Hospital）、高上洋一教授（Yoichi Takaue, M.D., Director of Stem Cell Transplantation Unit, Department of Medical Oncology）、峰石真教授（Shin Mineishi, M.D., Chief of Allogenic-Stem Cell Transplant Program, Department of

Medical Oncology)

背景介紹：國家癌症中心直屬厚生勞動省，醫院規模有 600 病床，每日有約 70-80 位門診病患，醫院之研究 / 行政緊密結合。NCC 於東京銀座附近黃金地段，經費非常充裕，不到十五年的大樓，都有經費拆除擴建，並不斷提昇新醫療科技硬體標準設備，垣添院長說外人甚至把 NCC 解釋為 National Construction Center，可見一斑。簡短拜會垣添院長後，高上教授即熱誠地帶領我們參觀醫院軟硬體設施（NCC 頂樓餐廳正好一覽東京灣美景，很有五星級飯店的氣氛）。

訪談內容：

1. 訪談重點：
 - (1) 日本癌症第一位是胃癌（有點意外居然不是肺癌，因為他們的吸煙人口相當多。），很可能因為他們嗜食醃製品，事實上 NCC 對燒烤食物之致癌物!研究聞名國際。
 - (2) 癌症防治 Primary prevention（特別是發現致癌因素、改善生活方式 / 飲食習慣等）與 Secondary Prevention（Screening for early cancer detection，早期診斷早期發現）一樣重要，目前主要篩檢之癌症為胃癌、大腸癌、肺癌。
 - (3) 日本有週全的保險制度，癌症病患不論住院或門診，都有保險給付。只有少數住頂樓 VIP 病房者，要自付差額。
 - (4) 高上教授正進行攝護腺癌之樹突細胞免疫疫苗療法之臨床試驗，所用抗原為 PSA 蛋白，程序乃依美國 Dendron 公司之 Protocol，此臨床試驗由日本 KIRIN 公司製藥發展部贊助，提供 Cytokine 製劑，並派駐人員協助臨床試驗工作。
2. 實驗室設施：新癌症大樓十四樓為進行細胞基因治療臨床試驗，全樓包病房與醫療室都是無塵無菌隔離設施，全部使用 HEPA-filter。實驗試劑細胞培養室為 GMP 設施，病人的血液骨髓細胞及癌組織可以立即送到細胞培養實驗室加以處理製成試劑，隨即送回治療室施用於病人，減少了運送的過程，可以避免細胞製劑的污染或遺失。
3. 研究經費：非常寬裕。
4. 審查規範：一般細胞治療並不需送厚生省審查。目前該院並未進行基因治療。
5. 可借鏡之處
優點：(1) 過去台灣對於應否設置國家級癌症研究中心，反對者的意見是認為在各家醫學中心已有整合型研究，或設立癌症研究室已是足夠；這次參訪 NCC，看到此中心提供完善的實驗室設備（符合 GMP、GCP 標準）、臨床試驗有富經驗的工作小組支援，新的療法人體試驗能有效率的進行，且因制度完整，成效易見。從 Cost-Benefit 來算，是值得設置國家級的 NCC，再在各醫學中心設分院，以提供更好的癌症預防與治療工作。

- (2) 癌症三級防治—第一級：初級預防及篩檢資料庫之設立；第二級：早期篩檢早期治療；第三級：增進治療效果、提高存活率、延長壽命、提昇生活品質。我國應更加強第一級預防工作。
- (3) NCC 雖是政府機構，卻仍可接受業界贊助，多家藥廠在醫院提供人力，成立 Coordination office，在資料收集、分析等行政作業上有很大功能。這種資源運用的彈性機制，很值得我們借鏡。
- 缺點：對病患缺乏心理及精神層面輔導，因為健保無給付。

第五日：2001.05.18

參訪機構：

一、麒麟公司 (KIRIN Brewery Company) 藥物發展部 (Pharmaceutical Division)

受訪對象：淺野克彥博士 (Katsuhiko Asano, Ph.D., Director & President of Pharmaceutical Division)、下阪皓洋博士 (Akihiro Shimosaka, Ph.D., General Manager, Licensing Dept.)

背景介紹：麒麟公司成立於 1907 年，目前約有員工 6500 名，至 2000 年總資產 (Total assets) 估計約為美金 142 億，年銷售額 (Total sales) 美金 138 億，淨利 (Net Income) 美金 2 億 8700 萬。除了有名的麒麟啤酒，並發展多元投資事業。

藥物發展部成立於 1982 年，在 1984 年及與美國 Amgen 策略聯盟，以 KIRIN 既有之微生物發酵生產經驗，成為 Amgen 著名專利 EPO (Erythropoetin, 紅血球造血生長素) 之主要生產公司。1991 年又取得 G-CSF (癌症化療病人常用藥物) 的生產權，1994 年則自行獲得 TPO 專利。目前研發重心為利用細胞激素 (Cytokine) 進行細胞療法。麒麟製藥 2000 年 Net Sales 約 406 百萬美金，其 R&D 費用高達 112 百萬美金 (約佔 27.6 %)，可見其發展製藥生技的強烈企圖心。

- 訪談重點：
- (1) 目前日本各醫院的 IRB 體制並不一致，各醫院皆自訂標準。下阪博士強烈建議應有統一的標準。
 - (2) 雖然政府沒有規定，但是 KIRIN 仍將他們進行的樹突細胞免 (DC) 疫療法申請案送到美國 FDA 備案。事實上目前一般的細胞療法及 DC 免疫療法皆已有 Guideline 可循。但 KIRIN 仍儘量小心謹慎，避免不必要的困擾。
 - (3) 下阪博士提供了日本今年三月才出爐的「人類遺傳子 (基因) 解析研究倫理指針」資料。該公司對相關法規不只相當關心，他們也會利用各種機會、管道，積極反應他們 (業界) 的建議與需求。
 - (4) KIRIN 除了與 Amgen 形成策略聯盟 (甚至早在 Amgen 為 EPO 蛋白打專利官司之前)，還與多所國際知名大學、生技公司、醫學中心等合作，經常性進行技術與人才交流。並贊助日本多所大

學及研究單位之研發。下坂博士還是中國醫學科學院、中國協和醫科大學的名譽教授。他對於拓展 KIRIN 之跨國智產資源（包括專家、學者、醫師等人脈）功不可沒。

- (5) KIRIN 公司自行研發之 ClinMacs 儀器，可用於造血細胞之 Stem cell transplantation（分離 CD34 positive cell），目前已應用於歐陸、中國大陸、南韓，台灣之使用執照尚在申請中。

可借鏡之處：(1) 日本政府以前相當保守，科技發展自然受阻礙，近年來改變政策，與業界充分合作。此態度也有助於學研醫界與產業界的合作。

- (2) KIRIN 公司會利用各種機會、管道，反應他們（業界）對政府政策及法規之建議與需求，使政府的決策能提供產業更有力的發展環境。這種積極參與態度是很值得借鏡的。

二、東京大學醫學研究所研究醫院外科

受訪對象：角田卓也副教授（Takuya Tsunoda, M.D., Ph.D.）

背景介紹：角田博士是日本第一位針對大腸直腸癌進行 Dendritic Cell-based immunotherapy 的臨床研究者（自 1997 年底以來）

研究重點：(1) DC 療法的施用對象主要是癌症復發之末期病患，角田教授以可被 HLA-A241 辨識的 CEA（Carcino-embryonic antigen）之胜太片段（peptide）為抗原，製作 DC 免疫疫苗進行治療。八個病人中，兩位有顯著的腫瘤消失療效，可謂成績斐然。DC 療法很少有副作用，注射部位只有局部短暫紅腫發熱。對癌症病人而言，是痛苦的化療以外的一大佳音。

- (2) 角田教授的研究團隊並不大，成員多為年輕醫師以及研究生，他也和我們所拜訪過的大多數醫師一樣，對研究經費一問三不知。據估算，日本臨床醫學研究，平均每個計畫經費約為台灣的十倍以上。（!!!）

- (3) DC 療法因為細胞來自病患本身，故不需厚生省審核，只要通過醫院本身的 IRB 即可進行。美國 FDA 亦不列管，也只需醫療研究機構本身的 IRB 通過，並有經常性檢視（Oversight）即可。

可借鏡之處：國內目前在 DC 療法之進展頗佳，臨床試驗應可比照美日作法，由醫院 IRB 審查通過即可進行。

肆、綜合考察心得

- 一、日本政府大力投入 Functional Genomics 研究，對基因治療研究也很支持，故研究經費非常充裕，通常經費都是由研究團隊的資深主導教授出面爭取，再分配給團隊中其他研究者，一般臨床研究學者幾乎無須擔心研究經費，而每個計畫每年研究經費平均為台灣研究計畫的十倍！充裕的經費使日本學者能放手投入有興趣的研究主題；另一方面，產業與學研界的合作機制，又能引導研究標的有產業發展價值。
- 二、日本一般細胞治療（包括骨髓移植、幹細胞研究、樹突細胞免疫療法等），只要不涉及基因傳送（gene transfer），僅需將 proposal 提交醫院進行 IRB 倫理審查通過，即可進行。若為基因治療臨床試驗，則需先由醫院之 IRB 審查後，再提送政府部門審查—分別由厚生省審查新科技/新產品之倫理及安全性，文部省審查科學研究適當性，再由聯合審查委員會決定是否核准執行。對醫師及學者而言，固然覺得是層層束縛，但就政府角度卻是對新科技發展審慎地加以雙重安全門檻，此實乃見仁見智的觀點。另外，站在鼓勵臨床研究之立場，即或 IRB 審查委員會認為該試驗治療效果不高，但只要無危險性，通常傾向准予進行試驗。
- 三、日本的國家級動物中心設於筑波，每年經費約 30 億日幣（！），由學者提出申請計畫書，經管理委員會審核通過後即可進駐，並由中心負責代養。其管理制度值得國內借鏡。
- 四、東京大學醫學院長新井教授所致力推動的無國界學術組織 IMBN（Asia-Pacific International Molecular Biology Network），擬規劃在亞太地區建構一個無論研究水準、資源、人才，與規範，皆可媲美 EMBO（The European Molecular Biology Organization）的分子生物科技研究網路，以促進亞太地區生命科學的發展。其成員名單有多位台灣資深卓越的教授 / 研究員加入，表示我國基礎醫學研究實力也受到一定程度的肯定。學術成就也是打開外交版圖的重要資源。
- 五、過去台灣對於應否設置國家級癌症研究中心，反對者認為在各家醫學中心已有整合型研究，或已設立癌症研究室，癌症研究資源應已足夠；這次參訪日

本國家癌症研究中心 NCC，看到此中心提供其完善的實驗室設備（符合 GMP、GCP 標準）、臨床試驗有富經驗的工作小組支援，新的療法人體試驗能有效率的進行，且因制度完整，成效易見。從 Cost-Benefit 來算，我國應值得設置國家級的 NCC，再在各醫學中心設分院，以提供更好的癌症預防與治療工作。

六、日本業界積極參與學研醫界之合作，包括資助成立 Donation Lab、長期提供人力支援臨床試驗行政作業、技術移轉後之回饋、.....政府也以政策配合，使學術研究成果得以迅速技轉給產業，並提供低利貸款（利息<1.2%，且每年依公司之獲利多寡來決定應償還額度）扶植重點產業，此種種策略確實有利於生技產業的發展茁壯。

七、業界對相關法規不只相當關心，他們也會利用各種機會、管道，積極反應他們（業界）的建議與需求，使政府的決策能提供產業更有力的發展環境。對產品的臨床應用，業界也努力配合政府法規，包括成立內部倫理委員會，審查相關產品之倫理性與安全性，主動向 FDA 登記等。業界也積極掌握機會與國際知名生技公司策略聯盟，或進行技術與人才之國際交流。

九、日本推動生技研發有多重經費來源（Multiple funding），除了學研界本身可有多重政府經費申請管道，也允許業界從厚生勞動省、文部科學省、經濟產業省各依部會規劃重點申請研發經費。而且成果全部下放，此點最值得學習。

伍、建議

- 一、建議科資中心提供網站，使各類科技考察出國報告資料可以 Post 上網，以利經驗交流。
- 二、國內要發展生物科技，不能只靠政府的經費，而應鼓勵業界本身更積極投入一些可立即應用之研究主題，例如細胞治療等，日本業界投資學研機構設立 Donated Lab 及提供臨床試驗人力的作法，很值得我們借鏡。一些資本不那麼雄厚的生技公司，或可藉由提供研究助理人力來參與有潛力的年輕 P.I.的研發工作，一來 P.I.可以無需為助理經費傷腦筋花時間寫計畫，二來不用擔心生技公司挖角拉走得力助手，生技公司則可以市場導向提供 P.I.的研發方向，並可獲得後續技術優先授權。政府也應協助突破法規的限制，並給予減稅優惠以提高誘因，鼓勵業界進行此類互惠型的投資。
- 三、國家型生物科技計畫（製藥生技、農業生技、基因體等）之共同主持人最好能增加有產業經驗者（或至少工作小組成員能多兩三位業界代表），以促使計畫規劃更積極朝產業面發展。並建議計畫辦公室編列出國考察經費，增加國際交流機會。
- 四、日本生技公司對 R&D 都很重視，國內進駐科學園區之廠商也應要求其提高 R&D 的經費比率，因為生技產業不似電子業，研發不強，沒有智財權，就沒有發展前景可言。

陸、附件

一、赴日考察攜回「基因醫衛生技」管理規範參考資料清單

- 1.基因治療臨床研究指導方針
- 2.大學等研究機構進行基因治療臨床研究指導原則
- 3.基因治療臨床研究計畫撰寫要點
- 4.基因治療臨床研究計畫申請書
- 5.東京大學倫理審查申請書(以樹突細胞治療惡性黑色素腫瘤之腫瘤特異性免疫療法)
- 6.基因治療用醫藥品品質及安全性之規定
- 7.分子細胞治療
- 8.藥事法施行規則(部分修訂案)---細胞組織醫藥品及細胞組織醫療用具之使用
- 9.動物來源材料之相關規定
- 10.動物來源成分及原料之製造與醫藥品等之品質及安全性規定
- 11.人類基因體解析研究之倫理指針(厚生省)--2001/03/29
- 12.基因改良食品--厚生勞動省醫藥局食品保健部
- 13.世界人類基因組與人權宣言(聯合國教科文組織)
- 14.Bioethics and the Impact of Genomics in the 21st Century
- 15.Attitudes to Genetic Engineering
- 16.Ethical Challenges As We Approach the End of the Human Genome Project
- 17.Intractable Neurological Disorders, Human Genome Research and Society
- 18.Bioethics is Love of Life

二、可邀請訪台之專家教授建議名單與相關網站

專家學者姓名/職稱	服務單位	專長	e-mail 或網站
昌賢一郎 副教授 Ken-Ichiro Hata. D.D.S., Ph.D.	名古屋大學 醫學院	Tissue Engineering	Khata@med.nagoya-u.ac.jp
烏山和宏 助教授 Kazuhiro Toriyama. M.D.	名古屋大學 醫學院	Tissue Engineering	Tori@tsuru.med.nagoya-u.jp
小澤敬也 教授 Keiya Ozawa, M.D., Ph.D.	自治醫科大學	細胞/基因治療	Kozawa@ms.jichi.ac.jp
新井賢一 所長 Ken-ichi Arai, M.D., Ph.D.	東京大學醫 學院		Ken-ichi@ims.u-tokyo.ac.jp
淺野茂隆 院長 Shigetaka Asano, M.D., Ph.D.	東京大學醫 學院		Asanos@ims.u-tokyo.ac.jp
田原秀晃 教授 Hideaki Tahara, M.D., Ph.D.	東京大學醫 學院	細胞/基因治療	Tahara@ims.u-tokyo.ac.jp
角田卓也 副教授 Takuya Tsunoda, M.D., Ph.D.	東京大學醫 學院	細胞/基因治療	Tsunodat@ims.u-tokyo.ac.jp
垣添忠生 院長 Tadao Kakizoe, M.D.	國立癌症研 究中心		
Dr. Darryl Macer 副教授	筑波大學生 物系	生命/醫學倫理	Macer@sakura.cc.tsukuba.ac.jp 網站： http://www.biol.tsukuba.ac.jp/~macer/index.html
高村健太郎 經理 Kentaro Takamura, Ph.D.	J-TEC 公司 研發部	Tissue Engineering	Kenta@jpte.co.jp