

出國報告 (出國類別：參訪)

赴日本參訪細胞治療管理相關單位

服務機關：衛生福利部

姓名職稱：石崇良主任秘書、陳瑜絢簡任技正、蔡士智簡任技正、林
意筑副研究員、陳琬瑜技士

派赴國家：日本

出國期間：104年12月13日至12月16日

報告日期：105年1月15日

摘要

近年來細胞治療技術於臨床應用具突破性發展，許多國家陸續核准細胞治療產品，為目前尚無有效治療或難治癒的疾病提供更新穎及多元化的治療選擇。雖然我國目前尚未有細胞產品上市，但是已有多項細胞臨床試驗核准執行，細胞治療產品上市即將在望。為因應國際細胞治療管理趨勢及促進國內細胞治療產業發展，食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)於 2014 年 8 月成立「再生醫學諮議小組」，緊接陸續公告細胞治療產品相關規範，並於 2015 年 11 月舉辦再生醫學法規國際研討會，邀集歐、美、日、韓及新加坡等官方及業界代表與會交流討論，為我國細胞治療產品之管理邁向新的里程碑。有鑑於細胞治療技術及國際審查管理方式日新月異，又於 2015(去)年 11 月國發會平台連署案引起癌症細胞免疫療法受到熱切關注，適逢日本亞洲細胞治療組織 (Asian Cellular Therapy Organization, ACTO) 邀請下開啟本次參訪契機，盼藉此行更深入了解日本細胞治療管理，供我國細胞治療管理及未來規劃之參考。

本次參訪行程包括日本細胞治療管理產官學相關單位，由衛生福利部石崇良主任秘書領隊，並由食品藥物管理署風管組陳瑜鈞

簡任技正、藥品組蔡士智簡任技正、林意筑副研究員及陳琬瑜技士以及再生醫學諮議小組主任委員陳耀昌醫師代表參加。盼藉此行實際了解日本官方、產業及學術單位等細胞治療管理現況，加速確立我國未來細胞治療管理規範，盼我國細胞治療產品及早上市，嘉惠國人。

目錄

摘要.....	2
壹、行程表.....	5
貳、參訪內容.....	6
一、背景說明.....	6
二、參訪內容摘要.....	7
參、心得與建議.....	14
肆、附件.....	17

壹、行程表

日期	具體任務
104 年 12 月 13 日	啟程至日本
104 年 12 月 14 日	參訪行程： 1. 日本紅十字會臍帶血保存庫 2. 行政法人醫藥品醫療器材總和機構(PMDA)
104 年 12 月 15 日	參訪行程： 1. New Osaki Clinic(癌症免疫細胞治療診所) 2. Medinet 公司 (細胞處理中心) 3. 東京大學醫學院附設醫院(細胞處理中心) 4. TCC 公司(韓國癌症免疫細胞治療診所)
104 年 12 月 16 日	參訪行程：J-TEC 細胞產品生產公司 自日本返抵台北

貳、參訪內容

(一)背景說明

近年來細胞治療技術於臨床應用具突破性發展，許多國家陸續核准細胞治療產品，對於目前尚無有效治療或難治癒的疾病提供更新穎及多元化的治療選擇。雖然我國目前尚未有細胞產品上市，但是已有多項細胞臨床試驗核准執行，細胞治療產品上市即將在望。為因應國際細胞治療管理趨勢及促進國內細胞治療產業發展，食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)於 2014 年 8 月成立「再生醫學諮議小組」，緊接陸續公告細胞治療產品相關規範，並於 2015 年 11 月舉辦再生醫學法規國際研討會，邀集歐、美、日、韓及新加坡等官方及業界代表與會交流討論，為我國細胞治療產品之管理邁向新的里程碑。有鑑於細胞治療技術及國際審查管理方式日新月異，又於去年 11 月國發會平台連署案引起癌症細胞免疫療法受到熱切關注，適逢日本亞洲細胞治療組織 (Asian Cellular Therapy Organization, ACTO) 邀請下開啟本次參訪契機，盼藉此行更深入了解日本細胞治療管理，供我國細胞治療管理及未來規劃之參考。

(二)參訪內容摘要

一、【日本臍帶血保存庫之管理】

1. 本次參訪第一站為日本紅十字會臍帶血保存庫，日本臍帶血保存庫為公營機構，非以營利為目的。目前共有 6 家公營臍帶血保存庫，主要由日本紅十字會統籌整合各臍帶血庫。因臍帶血未來的應用發展仍處於研究階段，且具高度不確定性，因此日本政府不鼓勵民眾私存。
2. 日本政府為使臍帶血發揮更大的效益、救助更多的人，建置臍帶血醫療網平台，規定每筆臍帶血入庫前須登錄並將臍帶血相關資訊公開，需求者可透過該平台於第一時間進行人類白血球抗原 (HLA) 配對，找尋合適的臍帶血移植。
3. 為提升造血幹細胞的使用率及確保其使用之安全性及有效性，日本於 2012 年正式公告「Act for appropriate provision of hematopoietic stem cells to be used in transplantations」，並於 2014 年正式實施。在日本政府嚴謹監控下，臍帶血從收集、篩檢、儲存至移植治療等各階段都應符合管理規範。
4. 為確保臍帶血存放之品質及安全，保存庫設立需向政府申請查核認證，且嚴格規定臍帶血儲存期限為 10 年。因日本臍帶血保存屬自願性捐贈，截至 2015 年止臍帶血保存僅一萬多例，但用於移植

治療之使用率高達九成。日本政府也投入資源追蹤病人移植後續情況，分析病人存活率等相關統計資訊，讓臍帶血應用更具實質意義。

二、【日本再生醫學之管理-法規面】

1. 日本京都大學教授山中伸彌因發現誘導性多功能幹細胞(Induced pluripotent stem cells, iPS cells)榮獲 2012 年諾貝爾生醫獎，促使日本政府開始致力於發展再生醫學領域，盼帶動生技產業發展並帶動國家經濟成長。
2. 再生醫學管理權責單位包含厚生勞動省醫政局(MHLW)及行政法人醫藥品醫療器材總和機構(PMDA)，厚生勞動省主要負責政策擬定及法規推動，例如：藥品及醫療器材等產品上市之核准，發布安全疑慮相關訊息或產品下架等；PMDA 則是負責產品全生命週期各階段科學上的審查、諮詢及輔導、製造場所稽核、上市後監視等，以確保產品之品質、安全及療效。
3. 為使國民能迅速且安全接受再生醫療，日本國會於2013年推動再生醫療促進法〈Regenerative Medicine Promotion Act〉，透過厚生省、經產省及文化省之跨部會整合，使再生醫學從研究開發到臨床治療有明確管理規範，陸續於2014年完成藥事法(Pharmaceutical

Affair Law, PAL)的修訂，及新增再生醫療藥物安全性確保法(Act on the Safety of Regenerative Medicine)，並規劃2020年運用iPS 細胞技術研發出可用於臨床治療之產品。截至目前止，日本共有4種細胞治療產品核准上市，如下：

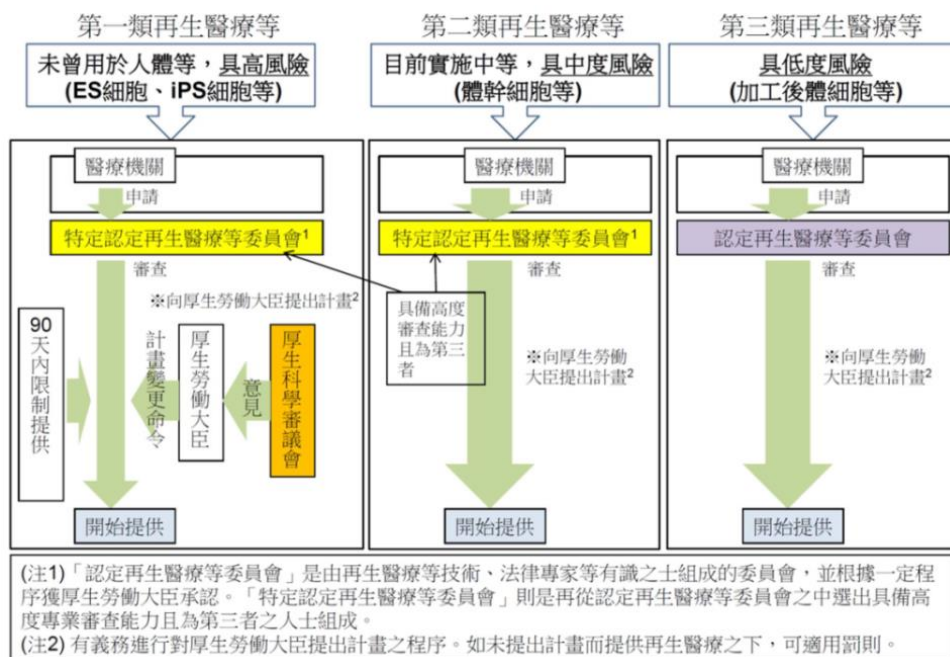
序號	細胞來源	適應症	上市日期
1	Autologous culture epidermis	重度燒燙傷	2007/10/29
2	Autologous culture cartilage	緩解軟骨損傷及剝脫性骨軟骨炎之症狀	2012/7/27
3	bonemarrow-derived mesenchymal stem cells	移植物對抗宿主疾病 (Graft Versus Host Disease 簡稱 GVHD)	2015/9/18
4	Skeletal myoblast sheet	因缺血性心臟病造成之嚴重心臟衰竭	2015/9/18

4. 日本現行再生醫療管理架構主要區分為醫療技術及產品兩大方向，醫療技術主要依據再生醫療安全性確保法(The Act on the Safety of Regenerative Medicine)下管理；產品則為依據醫藥品醫療機器法，如下圖所示：



※再生醫療安全性確保法：

為能提供迅速且安全的再生醫療技術，對於細胞治療施行機構及細胞培養加工場所，明確制定管理法規。有關細胞培養加工，醫療機構可委託外部企業處理細胞。依據細胞來源、處理過程及使用目的不同，其風險程度分成高、中、低三類，並個別訂定必要程序及管理方式。整體而言，所有醫療機構施行再生醫療技術前應向委員會提出治療計畫並經核准，且細胞處理設備及場所須符合 GCTP 法規，並經由 PMDA 許可才可執行。

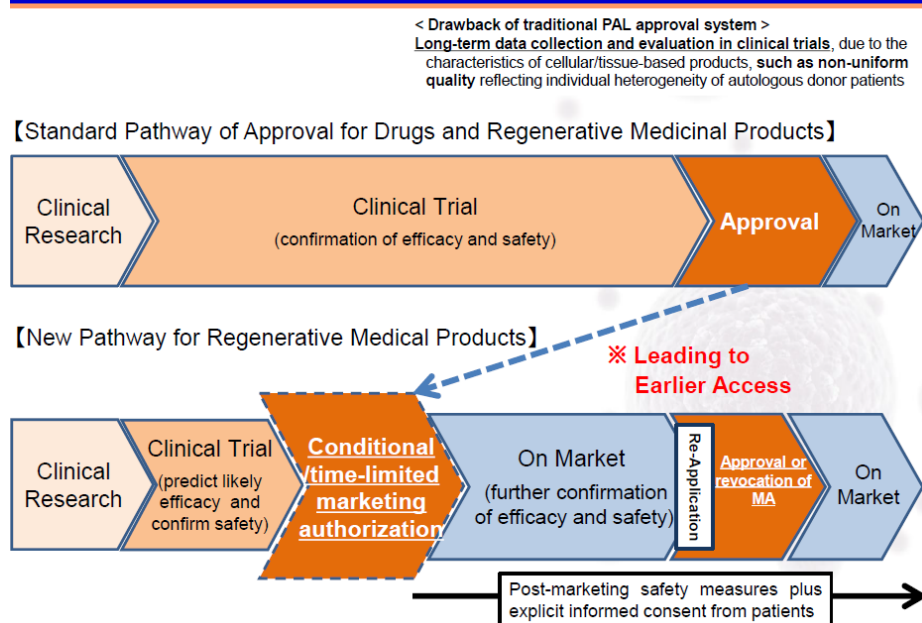


※醫藥品醫療機器法

考量細胞治療產品之特殊性及為使再生醫療實用化，將原藥事法新增再生醫療產品專章，明確定義細胞治療產品及另訂產品

製造廠標準及製造相關管理程序。為讓更多細胞治療產品加速上市，以嘉惠病友，日本政府制定有條件先行核准上市的機制 (Expedited Approval System)，使再生醫療產品在足夠臨床前試驗療效及安全性證據的支持下，得先准予上市 (圖一)。在這前提下，醫生須向病人清楚說明細胞治療風險並取得病人同意，另外，同時強化上市後安全監控，以確保細胞治療產品安全及有效。

Expedited Approval System under PMD Act



三、【日本再生醫學之管理-實務面】

1. 本次行程除參訪官方單位了解法規外，為使細胞治療管理更加明確具體，特別安排參訪各種樣態的細胞處理場所，盼實務能與法規管理相互結合。細胞治療依據使用目的不同，細胞製程成的規

模大小也不一，但細胞製造場所皆須符合日本 GCTP 規範，並經日本衛生主關機關認定為 CPC(cell processing center)場所才可進行，本次參觀場所包含 New Osaki Clinic、Medinet CPC、東京大學醫學院附設醫院、及 TCC 公司 和 JTEK 公司等，以下分別介紹。

2. New Osaki Clinic 為癌症免疫細胞治療診所，癌症免疫細胞治療於國內漸受注目，不少病友遠赴日本接受自費治療，此行為本次參訪重點之一。癌症免疫細胞治療在日本已有豐富醫療經驗及研究證據，因此將癌症免疫細胞治療列為自由診療且依據再生醫療等安全性確保法，自體免疫細胞來源風險較低，屬於第三類(Class III)再生醫療。
3. Medinet 為細胞加工處理公司，主要接受醫療機構、學術研究機構或其他生技公司委託負責細胞製造，並接受客製化醫療服務，另也有規劃開發屬於該公司的細胞治療產品。東京帝大附設醫院有醫院內部的細胞處理中心，屬於學術研究用，主要供應臨床試驗的病人，病人符合臨床試驗受試者條件，可參加臨床試驗接受細胞治療。TCC Company 為韓國人投資之癌症免疫細胞治療診所，診所內沒有附屬細胞治療場所，取出後的細胞經委託外面細胞加工處理公司協助，再送回診所由醫師施行細胞治療，以上細胞治療屬於「再生醫療安全性確保法」管理範疇。

4. 本次特別安排參訪細胞治療產品公司-JTEK，非常感謝該公司在台灣去年(2014)八仙塵爆案捐贈細胞治療產品，協助治療重度燒燙傷患者並順利恢復健康。JTEK 主要負責細胞治療產品製造、販賣及研發，目前已有 2 項細胞治療產品經日本厚生勞動省核准上市，且持續研發新產品。細胞治療產品若是經上市核准販賣，主要為依據「醫藥品醫療機器法」，其管理概念如同一般藥品，須經全生命週期管理，包含臨床前、臨床試驗、查驗登記及上市後監視等，經由嚴謹的把關，以確保細胞治療產品品質、安全及有效。

三、【日本再生醫療現況-重點整理】

現行再生醫療管理架構區分為醫療技術及產品兩大方向：

	醫療技術/醫療機構	產品/廠商
法規依據	再生醫療等安全性確保法	醫藥品醫療機器法等法
管理範疇	自由診療 學術研究	產品上市
權責單位	厚生勞動省	厚生勞動省/PMDA
細胞處理/製造場所	1. 可於醫療機構內或委外處理。 2. 細胞處理場所 CPC(cell processing center)須符合 GCTP(註 1)規範並經 PMDA 認證。	1. 細胞處理場所 CPC(cell processing center)須符合 GCTP(註 1)規範並經 PMDA 認證。 2. 符合 GMP 規範(註 2)。
管理重點	1. 細胞治療依其風險程度分高、中、低 3 類分級管理。 2. 細胞製備場所須取得 CPC(cell processing center)認可或取得許可且符合 GCTP 規範。 3. 醫療機構檢送治療計畫書委員會提出申請，審查通過才可	1. 新增再生醫療產品專章，制定有條件先行核准上市的機制。 2. 強化病人知情同意、上市後監控及追蹤制度。

	執行。 4. 每年必須向委員會提出安全性報告，以利評估使用之安全性及療效性。若不足以證明者，得終止醫療機構繼續施行。	
參訪相關地點	New Osaki Clinic、Medinet、Univ. Tokyo、TCC Company	J-TEK
(註 1)GCTP：Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice (註 2)GMP：Good Manufacturing Practice		

參、心得與建議

1. 本次很榮幸至日本參訪細胞治療領域產官學研等相關單位，日本政府因應其國內再生醫學發展現況，建置符合其實際需求之法規，跳脫不同於美歐等國家管理架構，同時兼具醫療技術及醫療產品分流管理模式，不僅提供醫師及病人多元化的治療選擇，也促進日本生技產業蓬勃發展。台灣的醫療技術在國際間早享有盛名，面對新興產品及醫療技術推陳出新，建議研擬與國際接軌並符合國內需求之法規架構，同時兼顧再生醫療實用性及安全性，保障病人醫療權益。
2. 考量藥品種類日新月異，有些藥品相關法規已不合時宜，食藥署自2014年起陸續公告細胞治療相關基準，也將研議修正藥事法並建立細胞治療產品專章。建議參考日本制定有條件先行核准上市的機制，加速我國細胞治療產品上市，並同時強化上市

後監控，確保產品上市後安全及療效。期望國內儘速有細胞治療產品上市，為目前尚無有效治療藥物之病友帶來一線生機，並促進台灣細胞治療產業之發展。

3. 因應國發會平台連署開放癌症細胞免疫治療管理案，本次參訪行程特別安排了解日本法規面及實務面之現況。日本政府將癌症免疫療法列為自由診療，只要醫療院所經政府審查通過，且醫師與病人說明清楚經病人同意即可自費進行治療，囿於目前國內法規現況及國際趨勢，國內細胞治療須經臨床試驗核准通過才可施行，因此不少國人赴日接受治療，建議研擬相關配套措施，提供病友另一治療方式，提升國內醫師執行癌症免疫細胞治療之意願，並造福更多病友。
4. 為推動再生醫學管理制度改革，日本政府於 2013 年通過再生醫療促進法，透過跨部會整合，使再生醫學政策迅速且順利地推動，將細胞治療產業視為國家經濟發展重點。建議我國也應有效整合各部會資源，齊力推動我國細胞治療產業，預期將能提升國內細胞產業蓬勃發展並帶動國內經濟成長。另，也鼓勵國內業者聯合成立再生醫療互助聯盟(類似日本 FIRM)，促進細胞產業相互合作，透過定期舉辦教育訓練，強化國內細胞產業法規科學能量，藉由扮演政府與業者溝通的媒介，使法規管理及

規劃更貼近實務面。

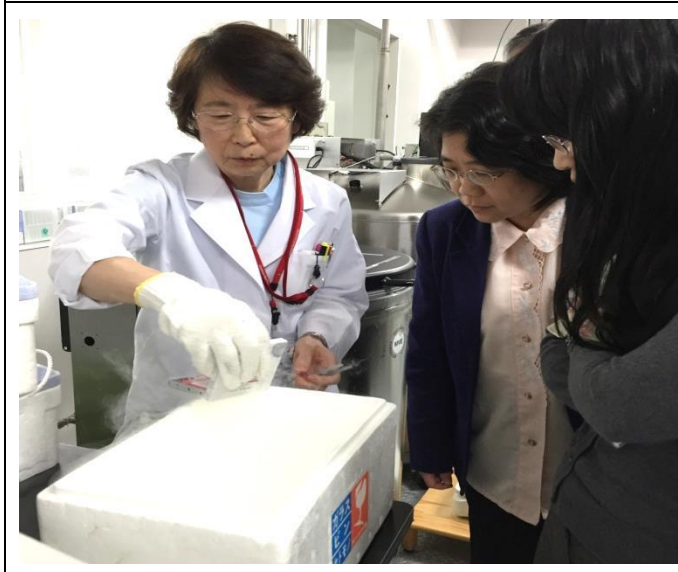
5. 國內臍帶血使用現況與日本差異甚大，國內臍帶血保存庫主要以私營為主，經向衛生福利部申請臍帶血保存庫許可即可設立，目前無相關管理法規。近年來臍帶血銀行設立如雨後春筍，因臍帶血未來的應用發展仍處於研究階段，且具高度不確定性，國內多為私人存放，無法實際應用移植醫療，因此國內使用率非常低，建議應加強宣導民眾儲存臍帶血正確觀念，避免私存過度商業化，並保障消費者權益。另可參考日本管理思維，建立國家公益臍帶血庫，讓需求者可向血庫提領並進行配對，或統籌私營臍帶血銀行建置臍帶血醫療網，將國內臍帶血保存庫資訊整合，以提高國內臍帶血使用率，用於真正需要的病人。

肆、附件

◇ 照片集錦



■ 亞洲細胞治療學會主席下坂皓洋 (左起)、陳耀昌醫師、石崇良主秘、林世嘉醫界聯盟執行長、陳瑜絢簡技、蔡士智簡技及林意筑副研究員及日本赤十字社股長川手華与合影。



■ 日本紅十字會課長小川篤子介紹保存臍帶血之操作過程。



- 與日本獨立行政法人醫藥品醫療器材總和機構(PMDA)互相交流細胞治療管理。



- 與PMDA理事長近藤達也(右五)、富永俊義、組長佐藤大介(右三)及其同仁合影。



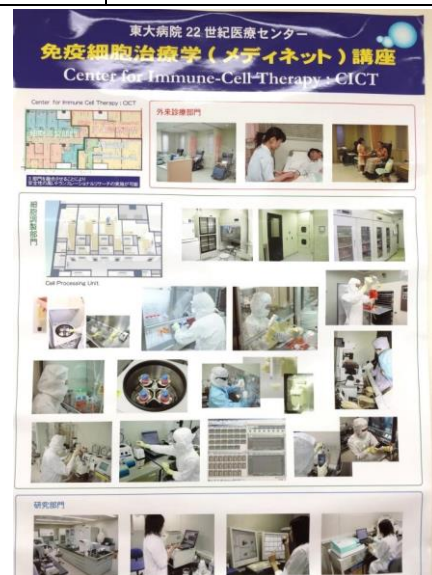
- 與New Osaki診所益山純一醫師交流日本癌症免疫細胞治療現況。



- Medinet鈴木邦彦副社長簡介公司現況及分享日本業界對細胞治療管理看法。



- 東京大學細胞治療專家垣見和宏教授與衛福部石崇良主秘合影。



- 東京大學將細胞治療籌劃為22世紀醫學中心發展重點之一，盼創新的研究成果實際應用到臨床醫療服務。



■ 參訪癌症免疫細胞治療診所TCC並與李泰興院長合影(右一)。



■ 感謝該公司於2015年八仙塵爆案捐贈細胞治療產品『JACE』，協助治療重度燒燙傷患者。



■ 與 J-TEC 小澤洋介社長(左三)及其員工合影。