

出國報告（出國類別：參訪）

赴日參訪再生醫療產官研等單位

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：戴雪詠組長、阮琪惇審查員

派赴國家：日本

出國期間：105年9月12日至105年9月16日

報告日期：105年11月22日

摘要

近年新興生技產業快速發展，各項技術日趨嫻熟，國際間再生醫療等產品陸續核准上市，對於傳統化學或生物藥品無法治癒之疾病，再生醫療等產品之高臨床應用價值，預期將提供醫師或病人新穎且多元之選擇。

有鑑於再生醫療產品之特異性及複雜性，各國陸續制定細胞治療產品的審查科學策略與管理原則。其中又以日本進展神速，於2013年通過再生醫療推進法（Regenerative Medicine Promotion Act），隔年旋即制定再生醫療安全法（Act on the Safety of Regenerative Medicine），並修訂醫藥品、醫療器材和其他治療產品法（The Pharmaceuticals, Medical Devices, and Other Therapeutic Products Act, PMD Act），重大法規的接續公告，奠定了日本再生醫療之礎石。

為促進國人健康福祉、保護受試者安全及權益，衛生福利部食品藥物管理署刻正進行本（105）年度「細胞與基因治療等新興生技產品管理法規研究計畫」，依據前開計畫書，規劃參訪日本再生醫療產官學等單位，盼能透過深入瞭解日本細胞治療研發、製造量產乃至法規管理、產業協會之體系，期以建置與時俱進之臺灣法規環境、從而順應國際再生醫療等產品之發展潮流、提升我國產業競爭力。

關鍵字：再生醫療等產品、法規、日本。

目次

壹、	行程表.....	4
貳、	參訪單位及內容.....	5
參、	心得與建議事項.....	13
肆、	附件.....	23

壹、 行程表

時間	行程
9 月 12 日	啟程：台北-東京
9 月 13 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本再生醫療總會 (The Japanese Society for Regenerative Medicine, 下稱 JSRM) 2. TERUMO 公司 (Terumo Corporation, 下稱 TERUMO)
9 月 14 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 日本再生醫療創新論壇 (Forum for Innovative Regenerative Medicine, 下稱 FIRM) 2. 獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 下稱 PMDA)
9 月 15 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. JCR 製藥公司 (JCR Pharmaceuticals Co., Ltd, 下稱 JCR) 2. 國立研究開發法人理化學研究所 (Institute of Physical and Chemical Research, 下稱 RIKEN) 3. 京都大學 iPS 細胞研究所 (Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, 下稱 CiRA) 上廣倫理部門
9 月 16 日	返程：京都-台北

貳、 參訪單位及內容

此行共參訪7個單位，依其性質可分為：法規、協會、產業、倫理、研究單位等五種，以下依其屬性分類說明：

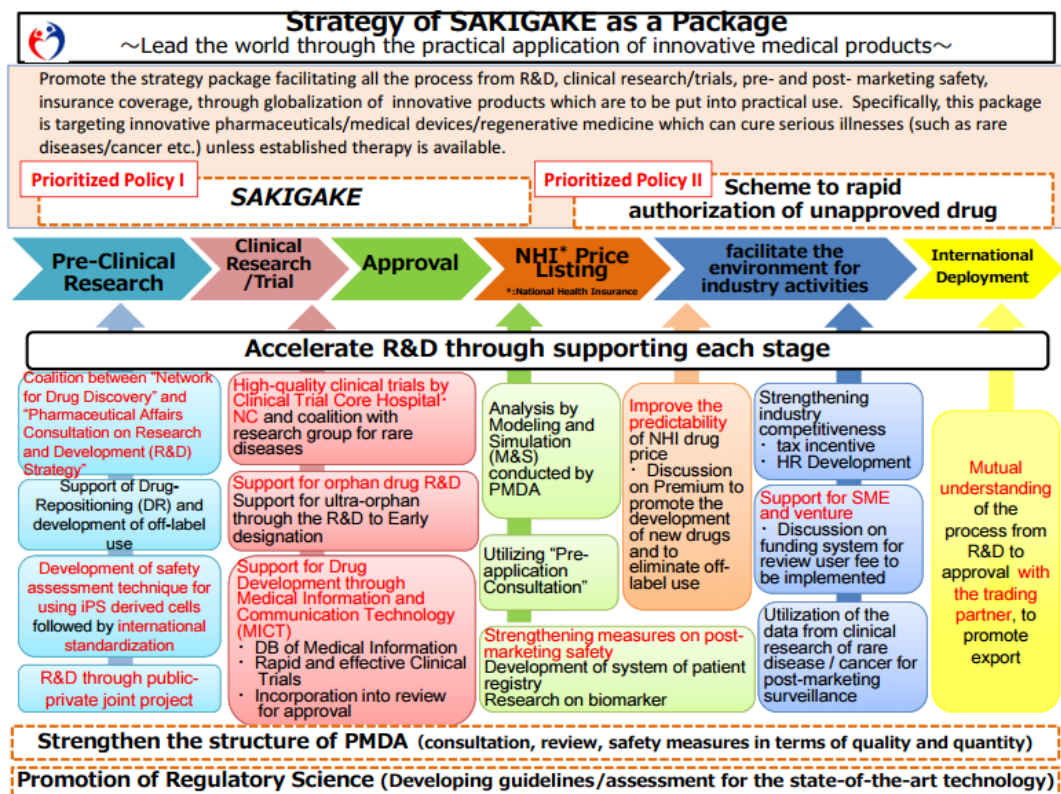
(一) 法規單位——獨立行政法人醫藥品醫療機器總合機構 (PMDA)

PMDA 成立於2004年，業務職掌係協助日本厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare，下稱 MHLW)，針對欲於日本該國上市之藥品及醫療器材，就其品質、有效性及安全性進行上市前技術審查及提供諮詢服務，並收集分析上市後產品安全性資訊、研議因應對策。

從2007年山中伸彌團隊發表誘導多能性幹細胞、2012年山中伸彌獲頒諾貝爾生理學或醫學獎後，日本國會與順應國家發展與人民期待，2013年通過再生醫療推進法，隔年旋即制定再生醫療安全法，並修訂醫藥品、醫療器材和其他治療產品法 (以下簡稱再生醫療三法)，重大法規的接力公告，使得日本法規蓬勃發展。此外，再生醫療等產品更可配合先驅策略 (strategy of SAKIGAKE，圖1-3)、有條件核准 (conditional approval，圖4) 等方式加速其審查效率，故截至2016年4月止已有4個產品問世、33個臨床試驗進行中 (圖5)。

相對於鄰近國家的快速發展，我國目前雖有「人體細胞組織優良操作規範」、「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」、「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」、「人類細胞治療產品捐贈者合適性判定基準」等法規陸續公告，亦新增「人體試驗

管理辦法」第3-1條，但就法律位階、再生醫學定義與分類、權責單位、全生命周期管理思維等層面剖析，國內對於細胞治療整體管理規範仍嫌不足，故此行與 PMDA 再生醫療等製品等審查部團隊，就日本立法經緯、專章設立緣由、日本產品與醫療技術的管理與審查方式、執行困難點、給我國之建議等議題進行深度討論。



▲ 圖1：先驅策略全貌簡介¹

¹ 來源：MHLW 網站 Strategy of SAKIGAKE 說明
 (<http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html>)

SAKIGAKE Designation System

SAKIGAKE is a system to put into practice innovative medicines/medical devices/regenerative medicines initially developed by Japan.

Designation Criteria

Medical products for diseases in urgent need of innovative therapy which may satisfy the following two conditions:

1. **Having firstly developed in Japan and planned an application** for approvals (desired to have PMDA consultation from the beginning of R&D)
2. **Prominent effectiveness (i.e. radical improvement compared to existing therapy), can be expected** based on the data of mechanism of action, non-clinical study and early phase of clinical trials (phase I to II)

Designation Advantage

 : To shorten the time to approval

 : To facilitate R&D

① Prioritized Consultation
[Waiting time: 2 months → 1 month]
 Shortening a waiting time for a clinical trial consultation from the submission of materials.

② Substantial Pre-application Consultation
[de facto review before application]
 - Encouraging Consultation
 - Accepting materials in English

③ Prioritized Review
[12 months → 6 months]
 Targeting total reviewing time: 6 months
 * Accept the result of phase III study after the application on a case-by-case basis to shorten the time from R&D to approval

④ Review Partner
[PMDA manager as a concierge]
 Assign a manager as a concierge to take on overall management for the whole process toward approval including conformity assurance, quality management, safety measures, and reviewing application

⑤ Substantial Post-Marketing Safety Measures
[Extension of re-examination period]
 Strengthening post-marketing safety measures such as extension of re-examination period after approvals well as facilitating coalition with scientific societies, and global information dissemination.

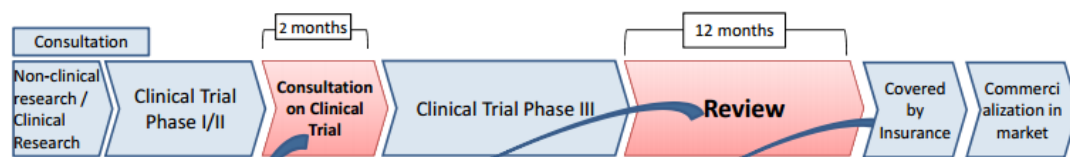
Designation Procedure

1. **Option 1:** Application is to be submitted to Evaluation and Licensing Division (ELD) and to be reviewed by PMDA. The result of designation is to be notified within 60 days.
2. **Option 2:** ELD is to approach a potential applicant. The result of designation is to be notified within 30 days after the submission, if agreed by the applicant.

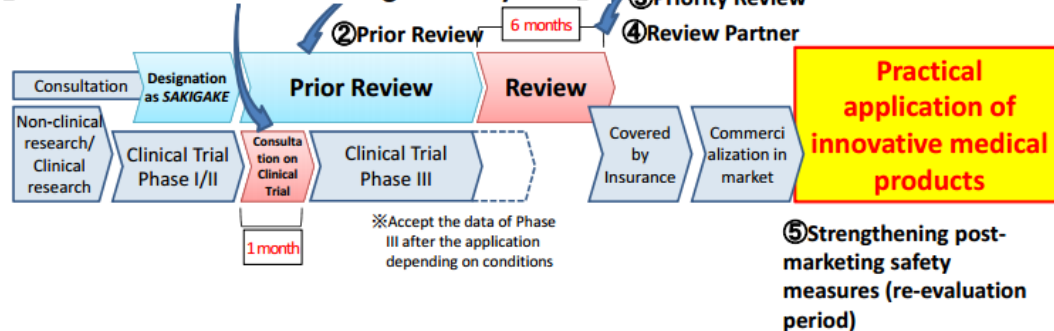
▲ 圖 2：先驅策略認定機制¹

General Timeframe of SAKIGAKE

【Ordinal Review】

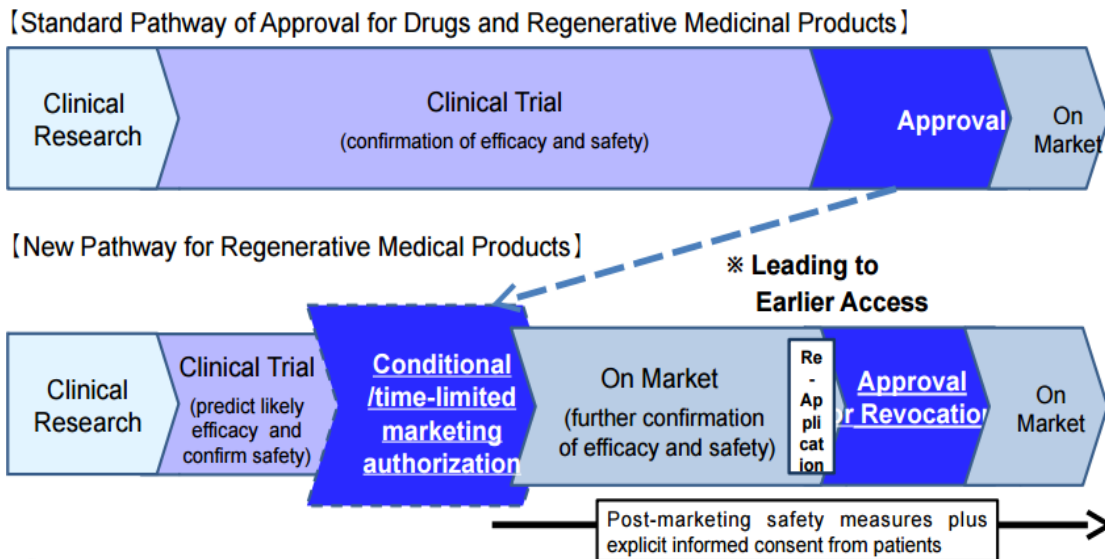


【Review under SAKIGAKE Designation System】

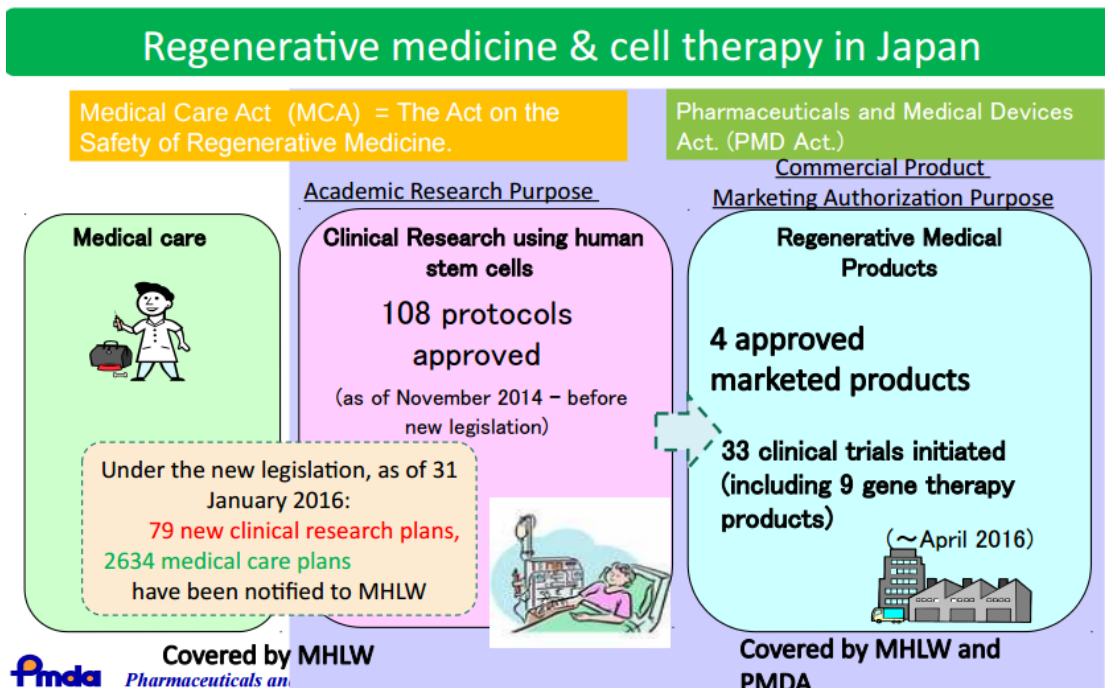


▲ 圖 3：先驅策略審查架構¹

Expedited approval system under PMD Act



▲ 圖4：日本有條件核准機制²



▲ 圖5：日本再生醫療現況²

² 來源：PMDA 網站 Masakazu Hirata 於 GBC 2016 演說投影片
 (<http://www.gbckorea.kr/wp-content/uploads/2016/07/9.-Masakazu-Hirata.pdf>)

(二) 協會單位

1. 日本再生醫療總會 (JSRM)

基於「將視為醫療革新的再生醫療，能夠安全、有效、迅速地讓國民使用」的理念，期許達到「再生醫療與人類健康福祉的共同進步、發展與成熟」的目的，2001年正式組成JSRM，歷經多次整合後，於2012年起提出「橫濱宣言」、「大阪宣言」、與「以再生醫療研究者、開發者角度給政府當局之期許」的建言等，至今之會員數已超過5000名。由於JSRM於日本推動再生醫療三法時，對於公告內容等曾多次提出建言，故此次參訪著重於JSRM的成員組成與運作模式、產官學研間扮演的角色、對於日本再生醫學現況與經驗分享等。

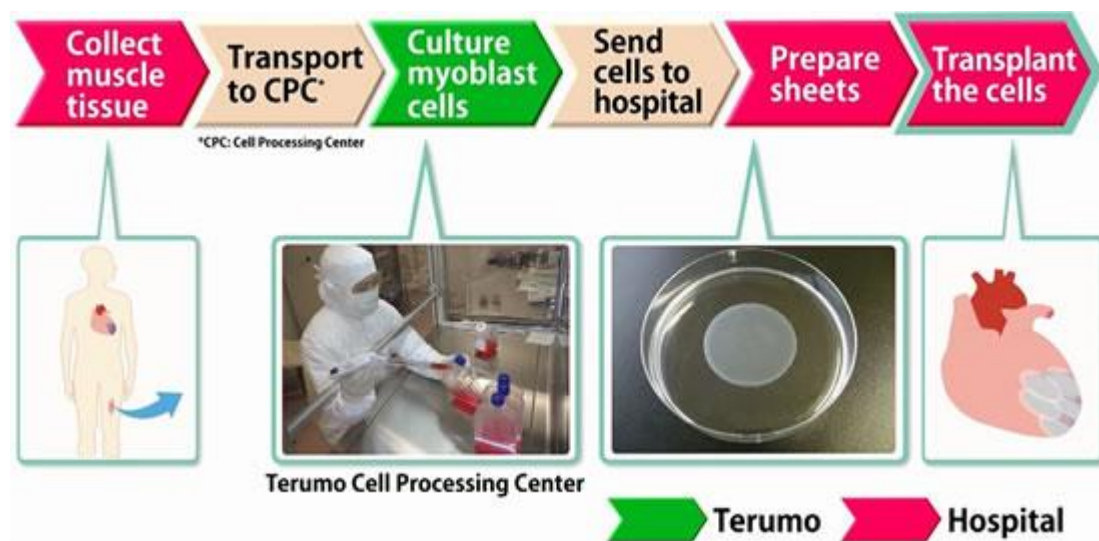
2. 日本再生醫療創新論壇 (FIRM)

為了構築與時俱進且安全、安定地提供再生醫療研究的成果，以確保多數患者治療、國家利益與國際貢獻為宗旨，產業界為主體之FIRM應運而生。FIRM期許成為產官學民的橋梁，協助進行意見交流，具體指出再生醫療應行之道並引領前進，據以勾勒出得以實現再生醫療的未來。為達到前開目的，由產業界組成的FIRM陸續提出自主基準或規範，並積極地與世界各國接軌、簽署意向書。一來全面提升其會員之製造水平，讓病人能使用穩定品質的再生醫療等產品；二來盼與世界各國法規順利接軌，減少進入障礙。

(三) 產業單位

1. Terumo Corporation (TERUMO)

1921年設立、總部設於日本東京的 TERUMO，主要營業項目包含：醫療器材設備、藥品、營養食品等。2015年9月，Terumo 的自體再生醫療產品——Heart Sheet 經日本有條件核准（conditional approval）上市。Heart Sheet 為從患者大腿處採集細胞、進行培養再行移植至患者心臟表面之再生醫療產品（圖6），適應症為治療嚴重心衰竭。根據有條件核准之要求，Terumo 應於5年內提交至少60名使用 Heart Sheet 治療患者之臨床數據至 MHLW/PMDA 再次審查，以取得完全上市。此行參訪針對於 Heart Sheet 經有條件核准之流程、核准後5年內應提交之臨床數據等實務內容進行交流。



▲ 圖6：Heart Sheet 流程³

³ 來源：Terumo 官方網站 (<http://www.terumo.com/about/pressrelease/2016/20160606.html>)

2. JCR Pharmaceuticals Co., Ltd (JCR)

1975年設立，總部位於日本兵庫縣的 JCR，為生物製藥公司，以細胞培養、基因重組技術為主，製造紅血球生成素、人類生長激素等產品。

由 Osiris 公司發展之 Prochymal® 為異體骨髓間質幹細胞產品，日本核准適應症為造血幹細胞移植後的急性移植物抗宿主疾病（Graft Versus Host Disease，GVHD）於2012年在加拿大、紐西蘭上市。Mesoblast 公司買進 Osiris 公司的幹細胞平台及產品後，與 JCR 達成幹細胞合作協議，後者獲得 Prochymal 的日本銷售權。JCR 將 Prochyma® 以 TemCell® HS 的名稱（圖7），並於2015年9月獲得上市許可。此行參訪對於日本細胞治療產品低溫運送、產品上市後安全監控和使用狀況進行深度交流。



▲ 圖7：TemCell® HS 外觀⁴

⁴ 來源：JCR 官方網站產品介紹（<http://www.jcrpharm.co.jp/biopharmaceutical/product.html>）

(四) 倫理單位——京都大學 iPS 細胞研究所 (CiRA) 上廣倫理研究部門

CiRA 設立於2010年4月，現任所長為山中伸彌，以「為實現再生醫療而貢獻」的理念，研究者能於此進行自由討論與研發，此處更被視為 iPS 細胞研究基地。共分為五個研究部門：「未來生命科學開拓部門」、「增殖分化機構研究部門」、「臨床應用研究部門」、「基盤技術部門」與「上廣倫理研究部門」。此行造訪於2013年由公益財團法人上廣倫理財團資助下成立的「上廣倫理研究部門」，除了淺談該單位的緣起外，主要著眼於現行日本細胞治療產品之受試者倫理、權益等面向進行重點交流討論。

(五) 研究單位——國立研究開發法人理化學研究所 (RIKEN)

於1917年設立，RIKEN 是個涵蓋了物理學、化學、工學、生物學、醫學等領域，從基礎研究到應用科學均有涉獵的自然科學研究機構。在國際學術界享有盛名且交流活絡，其本部位於埼玉縣和光市，並在茨城縣筑波市、兵庫縣佐用郡、神奈川縣橫濱市、兵庫縣神戶市、宮城縣仙台市、愛知縣名古屋市及東京都板橋區設有分所。此行造訪的則是神戶港邊的生命科學技術中心，於此聽取該所沿革、研發介紹，並分享日本異體使用 iPS 多功能幹細胞治療老年性黃斑部病變的最新進度。

參、心得與建議事項

此行再次感謝亞洲細胞治療協會理事長（Asian Cell Therapy Organization, ACTO）兼國際細胞治療學會（International Society for Cellular Therapy, ISCT）亞洲區秘書下坂皓洋（Akihiro Shimosaka）博士的介紹，五天行程內順利走訪獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構、日本再生醫學會總會、日本再生醫學創新論壇、TERUMO、JCR、國立研究開發法人理化學研究所、京都大學 iPS 細胞研究所上廣倫理部門等單位。除了感謝行程內各單位的友善態度與無私分享，亦深深感受到日本國內對於細胞治療等再生醫療的興奮、期待與傾力支持，有關此行參訪，職之所感分述如下：

（一）政府正式立法授權，加速國內再生醫療發展

2012年中山伸彌教授的獲獎訊息，活絡了所有日本民眾的熱誠，再配合安倍經濟學的第三隻箭，「再生醫療」成為日本政府的選題，全民希望能在這個新興而前景看好的領域讓日本生醫界成為領頭羊。因此，日本快速地完善國內的法規環境、正式頒布法律公告，讓產業有所依循、主管機關充分被授權、學研界得以全心衝刺，而日本國民能在這把名為再生醫療的大傘下迅速獲得新穎療法，提供病患多元且安心的選項。

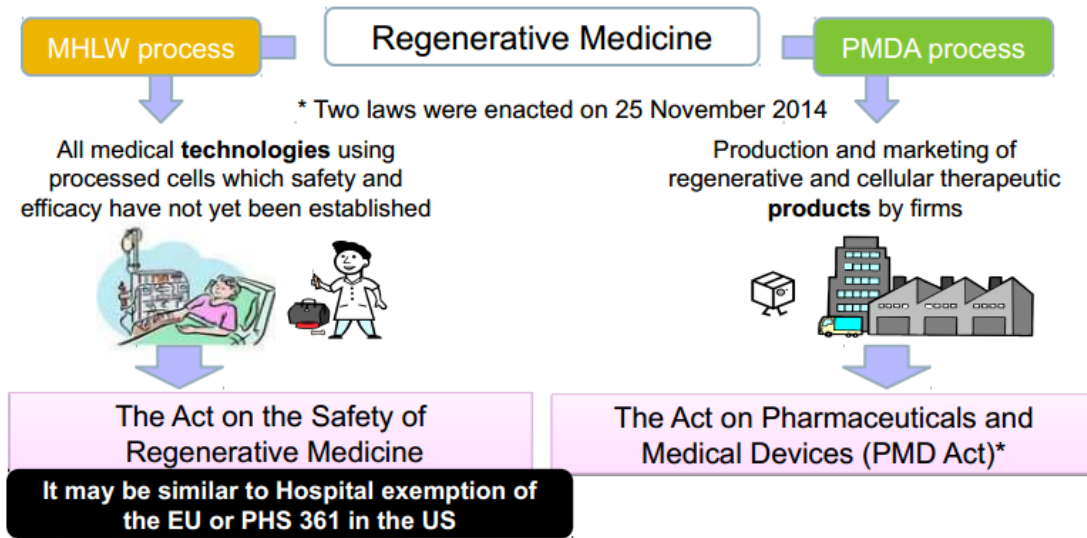
經過數年的推動後，截至2016年4月的統計數字：日本現有4項再生醫療等產品、核可108項計畫書，更有多項的臨床試驗申請、進行中；在國際再生醫療研討會、學會等亦經常見到日本講者擲地有聲的發言，日本再生醫療的基礎研究、專業應用、法規成熟度皆可見一斑。

(二) 考量日本現況，再生醫療分成醫療技術與產品管理

在「再生醫療推進法」、「再生醫療安全法」及「醫藥品、醫療器材和其他治療產品法」公告前，日本對於細胞治療如免疫細胞療法等项目無「法」可管，檯面下的醫療行為使醫病雙方遊走在灰色地帶。

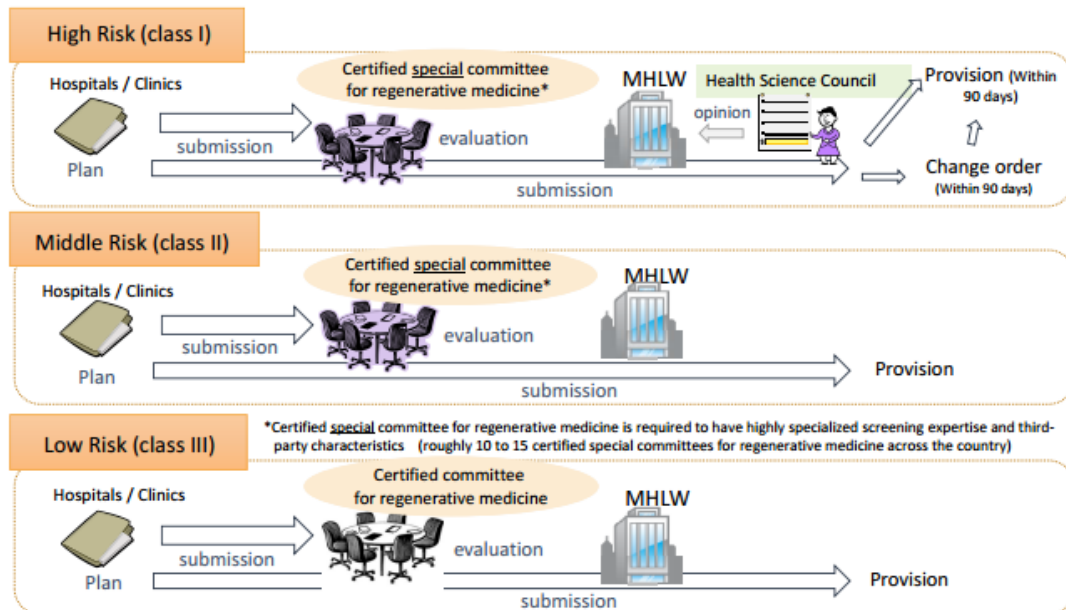
有鑑於此，日本在重整法規之際，制定「再生醫療推進法」，將再生醫療分成醫療技術與產品兩方面（圖8）。同時，將現行由醫院、診所常規進行、隸屬再生醫療的部分納入「再生醫療安全法」規範，以風險管理的思維分級，依不同的來源、操作方式等將醫療技術為低（class III）、中（class II）、高（class I）風險，以不同的審查、申報方式進行管理規範（圖9），利於中央衛生主管機關瞭解國內醫療現況、確保醫療技術之品質與安全、進而保障病患安全。另外，再生醫療等產品則依據「醫藥品、醫療器材和其他治療產品法」，按照藥品的查驗登記審查流程進行。

Two Acts regulating regenerative medicine & cell therapy



▲ 圖8：日本再生醫療體制分為醫療技術與產品雙思維²

Rules for hospitals and clinics



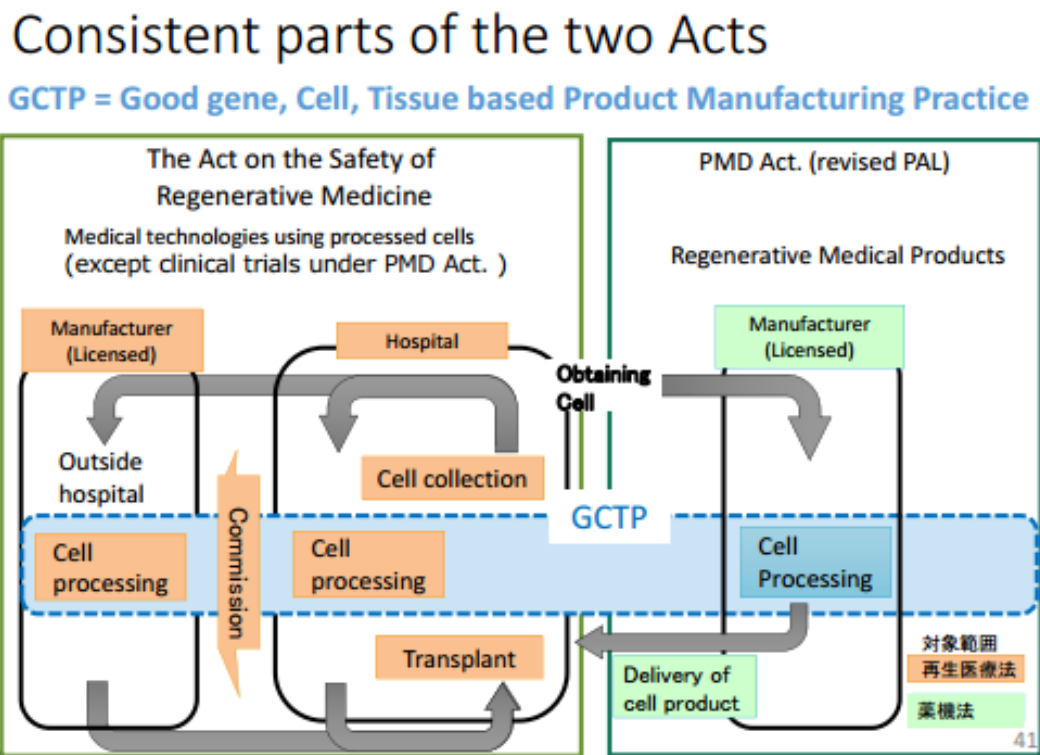
▲ 圖9：依風險分級之不同審查流程⁵

⁵ 來源：PMDA 網站 Daisaku Sato 於 2016 年 1 月 16 日演說投影片
(<https://www.pmda.go.jp/files/000209780.pdf>)

(三) 著眼於安全、品質，有條件核准再生醫療等產品上市

再生醫療之醫療技術與產品係屬不同法規管理，對於兩造之間如何維持相同品質管理，日本則採取細胞製程（包含設備與場所）應符合「優良基因、細胞與組織產品製造規範（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice，GCTP）」，從而確保產品品質（圖10）。

回歸產品面，再生醫療等產品，如同傳統藥品上市流程，需進行臨床試驗以證實產品之安全性及有效性。然為使更多再生醫療等產品得以加速上市，日本政府制定有條件先行核准上市的機制，使再生醫療等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10：醫療技術與產品間應符合相同的細胞製程水平⁵

(四) 納入國內健保制度、建立上市後安全追蹤機制

為了促進再生醫療發展，日本的再生醫療產品上市後將可納入健保給付。如2015年9月18日核准上市的 TemCell 及 HeartSheet，於同年11月18日即獲日本中央社會保險醫療協議會的通過。以 HeartSheet 為例，從細胞採取到 HeartSheet 貼至心臟為止，全套費用為1476萬日幣；TemCell 一劑價格為868,680日幣，系列療程約1390萬日幣。由於健保補助，故病患部分負擔費用約為1-3成，避免高額醫藥費造成病患無力負擔⁶。

另一方面，就再生醫療產品上市後安全管理制度與 PMDA 進行討論時獲知，日本現已建立再生醫療等產品患者登錄制度，以利後續監控追蹤。

(五) 產業齊心整合，建立自主管理制度

日本再生醫療等產學研界整合組成 JSRM、FIRM 等團體，不但於再生醫療三法推動時提供政府建言、與國際各國締結意向書以達到區域聯盟、產業合作，更自主地提出業界規範，如：FIRM 提出自動培養裝置指南、廣告文宣自主基準、細胞培養士等人才認定制度等⁷；JSRM 規劃再生醫療等治療賠償補償制度⁸。從業界的種種努力，可窺見日本產業對於自我要求及期許等企圖心，更能看出產業對再生醫療等產品的負責態度。

⁶ 來源：日本產經新聞 2015 年 11 月 18 日「再生医療製品を保険適用」
(<http://www.sankei.com/life/news/151118/lif1511180025-n1.html>)

⁷ 來源：FIRM 官方網站 (<https://firm.or.jp/>)

⁸ 來源：JSRM 官方網站 (<https://www.jsrm.jp/?lang=japanese>)

對於本署及本組建議如下：

(一) 完善台灣法規，建立國內再生醫療管理制度

相較於日本，台灣法規尚未明立，若又對比於細胞治療產業發展快速之美歐日三國制度如下表 1，於不同狀況下，三國皆有對應法規作為依歸。健全的法規制度引領當國產業成熟，換言之，惟有明確的法規科學方能使台灣再生醫療領域持續前行。

▼表 1：美歐日再生醫療管理制度整理表

		美國	歐盟	日本
管理單位		FDA	EMA	MHLW/PMDA
細胞、組織等加工製品名稱		Human Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products	Advanced Therapy Medicinal Products	再生醫療等製品
分類		生物藥品或醫療器材	藥品	再生醫療等製品
臨床使用依據	僅有安全性資料	Humanitarian Device Exemption	Hospital exemption [#]	有條件、期限承認制度
	臨床試驗尚在進行	Treatment use、Emergency Use IND、Single Patient IND 等	Compassionate use [#]	再生醫療等安全性確保法 [*]
	無進行臨床試驗	無	Special Exemption [#]	再生醫療等安全性確保法
[#] ：歐盟各國依當局制度核可，限於該國使用。 [*] ：患者條件不符合進行中之臨床試驗納入條件。				

反觀台灣現況，現行醫療如臍帶血移植、自體血小板免疫血清回輸療法（Platelet-rich plasma, PRP）、基質血管因子於自體補脂（Stromal-Vascular Fraction, SVF）等醫療行為已行之有年。如將常規醫療或學研界之新興再生醫療技術視為產品管理，恐將造成核准上市時間延長、患者延後使用、產業發展倒退等負面現象，故職建議可師法日本，從醫療現況與申請者等面向，將再生醫療區分為醫療技術與產品兩方面，又考量法律位階與責任授權，應儘速立法之，交由權責單位負責制訂新法或沿用舊法進行再生醫療管理之。

（二）製程遵循 GTP 標準，確保再生醫療之安全及品質一致性

另一方面，若將再生醫療分為技術與產品管理時，為讓病人於使用再生醫療技術或產品時皆能保障相同製造品質、防止再生醫療操作過程中可能產生之交叉汙染及誤用不當原、物料等情形，建議於臨床試驗與醫療技術操作過程皆應維持優良組織操作規範（Good Tissue Practice, GTP）等級，以確保再生醫療技術與產品之製程一致性。

於 104 年 1 月 1 日起，我國製藥品質已順利與國際接軌，所有西藥製劑製造工廠皆全面升級，實施更加嚴謹的藥品優良製造準則之西藥藥品優良製造規範（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Good Manufacturing Practice, PIC/S GMP）製

藥標準，另依據「人類細胞治療產品查驗登記審查基準」規範，故申請查驗登記的人類細胞治療產品，其細胞或組織檢體的採集和製造，除須符合 GTP 外，亦需符合 PIC/S GMP。

（三）基於藥品的品質、安全、療效的審查，研議加速核准機制

日本藉由該國的先驅審查與有條件核准機制，快速活絡了日本再生醫療的基礎研究與臨床應用，讓患者能夠提早享受先端醫療，亦大幅吸引其他國家於日本進行招募臨床實驗對象與選擇臨床實驗設施。

另一方面，2016 美國再生醫療的年度頭條新聞乃為參議員 Mark Kirk、Joe Manchin 與 Susan Collins 於 3 月提出「the Reliable and Effective Growth for Regenerative Health Options (REGROW) Act」法案⁹，其立意與日本相似，希望能提早再生醫療製品上市。雖然此法案的提出，陸續受到國際再生醫學聯盟組織 (Alliance for Regenerative Medicine)¹⁰、國際幹細胞研究協會 (International Society for Stem Cell Research, ISSCR)¹¹的反對，但對於美國欲迎頭趕上日本再生醫療領域發展的蓬勃野心，昭然若揭，至於能否順利通過，仍需靜觀其變。

鄰近日本的台灣，深受日本與美國的藥事法規體制影響。於

⁹ 來源：S. 2689: REGROW Act (<https://www.govtrack.us/congress/bills/114/s2689/text>)

¹⁰ 來源：ARM 官方網站 (<http://alliancerm.org/page/government-relations-and-policy>)

¹¹ 來源：ISSCR 官方發表

(<http://www.isscr.org/home/about-us/news-press-releases/2016/2016/09/15/isscr-opposes-the-regrow-act>)

再生醫療等新興領域，職建議立足於藥品的品質、安全與療效的法規審查之上，進行新藥利益風險評估(Benefit-risk assessment)，讓病人得以接受安全且有效的新興生技藥品。

又考量國人醫療迫切需求、縮短藥品研發時程，除現有之新藥查驗登記精簡審查程序【105年7月28日部授食字第1051407629號公告】、新藥查驗登記優先審查機制【100年3月1日署授食字第0991416281號公告】、新藥查驗登記加速核准機制【102年8月14日部授食字第1021404509號公告】外，建議研擬有條件核准機制，於科學證據的支持下，使藥品得提早上市並輔以健康保險給付，且於規定時間內提交報告至署，俟審核通過後得以完全上市。

(四) 建立上市後安全監控追蹤機制

對於再生醫療等產品安全，本署責無旁貸。因此除了正式立法、明確定義再生醫療範疇、確保藥品安全及品質一致性外、研擬加速核准機制外，上市後的安全監控、追蹤追溯機制亦應謹慎規劃。為保護用藥者權益，應研擬並建立從臨床試驗期間與產品上市後細胞治療產品病患登錄系統等風險監測機制或安全通報機制。建議可參考日本，由政府機關設置登錄平台；亦可與業者、財團法人藥害救濟基金會(全國藥物不良反應通報系統)攜手合作，由各公司設立病患登錄平台，並定期通報主管機關。

(五) 持續保持與各國之良好互動與資訊交流

醫藥發展的腳步迅速，迅速得知各國藥品發展近況與定期交流法規科學思維，得以瞭解世界脈動、與諸國共同前進，從而找到台灣藥業的利基之地。如積極參加國際法規協會（International Conference on Harmonization, ICH）、國際藥品法規論壇（International Pharmaceutical Regulators Forum, IPRF）、藥物資訊協會（Drug Information Association, DIA）、亞太經濟合作（Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC）等單位舉辦之研討會、參訪或定期交流，將能拓展法規人員思維、增進我國審查能量、確保藥品資訊即時流通、提升台灣國際能見度，進而為台灣發聲、為台灣增光。

肆、 附件



▲拜會日本再生醫療總會。



▲留影於 TERUMO 公司玄關入口處。



▲與日本再生醫療創新論壇之討論實況。



▲聆聽 PMDA 對於再生醫療之管理經驗與分享。



▲ 淺介日本 RIKEN 之簡報實況。



▲ 留影於 CiRA 前。