

報告（出國類別：國際會議）

**106 年度第 8 屆亞洲細胞治療組織研討
會(Asian Cellular Therapy Organization ,
ACTO)**

服務機關：衛生福利部

姓名職稱：石崇良司長、吳秀英副署長、郭威中科長

派赴國家：日本

出國期間：106 年 10 月 26 日至 10 月 29 日

報告日期：106 年 12 月 15 日

行政院及所屬各機關出國報告提要

報告名稱：106 年度第 8 屆亞洲細胞治療組織研討會

出國計畫主辦機關：衛生福利部

出國人：石崇良司長、吳秀英副署長、郭威中科長

出國類別：國際會議

出國期間：106 年 10 月 26 日至 106 年 10 月 29 日

出國地區：日本

報告日期：106 年 12 月 15 日

內容摘要：

近年來我國面臨兩大挑戰，分別是人口老化以及經濟轉型之挑戰，鄰近之日本針對相同之困境，發展出全面的未來醫療產業、國際化之計畫，在推動再生醫療與國際醫療上不遺餘力。再生醫療方面，訂定相關法規與計畫，加速該領域從臨床研究到實際應用的發展；國際醫療方面，積極引入外國旅客以活絡經濟，同時輸出先端醫療技術以拓展國際市場。

再生醫療為現今醫療發展之新興趨勢，近年細胞治療於臨床應用也有突破性發展，若能建構適切的審查、管理方式以及諮詢輔導機制，期能促進國內細胞治療產業發展、優化細胞治療相關技術水準。依據行政院「五加二重點產業推動方案」之「生技醫藥領域」，衛生福利部也與其他單位協力合作，推出再生醫學科技計畫，並針對鬆綁法規、產業切入等進行研議。

爰此，本次行程拜訪 2 個再生醫療相關機構及 1 個國際醫療相關機構，並參加第 8 屆亞洲細胞治療組織研討會，係配合國家政策，推動再生醫療領域產業、及醫療服務國際化，藉由與日本再生醫療相關單位進行意見交流，了解日本再生醫療領域的推動方式與邏輯、面臨的課題以及未來調整方向；拜訪日本推動國際醫療的相關單位，介紹我國醫療產業能量及國際醫療發展方向及目標，尋求台灣與日本可能的合作模式，期能共創雙贏的局面。而此次參加第 8 屆亞洲細胞治療組織研討會，除學習到最新的再生醫學等最新的知識，並了解各國法規之管理，而在亞洲的國家中，韓國及日本在此方面是發展最快之國家，韓國政府為此特別為業者推出 Priming Water Project，協助業者進行 scientific assistance program，日本則為加速審查推出 Forerunner review，以加速產品審查都值得我們學習。

報告大綱

壹、目的	5
一、緣起.....	5
二、參訪對象概要.....	6
三、參訪目的.....	6
貳、出國人員名單及行程表	7
參、內容說明	8
一、參訪機構及參訪流程說明.....	8
二、政府機構拜訪.....	10
三、法人機構拜訪.....	14
四、細胞治療國際研討會.....	19
肆、心得與建議	27
一、心得.....	27
二、建議.....	28

表目錄

表 1	日本整體行程概要	7
表 2	參訪機構名單	8
表 3	FIRM、厚生勞動省拜訪行程執行方式	9
表 4	MEJ 拜訪行程執行方式	9
表 5	FIRM 會議紀實	16
表 6	MEJ 會議紀實	18
表 7	細胞治療國際研討會紀實	26

圖目錄

圖 1	日本再生醫療推動相關法律	10
圖 2	日本再生醫療技術風險分類	11
圖 3	日本再生醫療產業化相關議題	14
圖 4	MEJ 之角色	17

壹、目的

一、緣起

近年來我國面臨兩大挑戰，分別是人口老化以及經濟轉型之挑戰，鄰近之日本針對相同之困境，發展出全面的未來醫療產業、國際化之計畫，在推動再生醫療與國際醫療上不遺餘力。再生醫療方面，訂定相關法規與計畫，加速該領域從臨床研究到實際應用的發展；國際醫療方面，積極引入外國旅客以活絡經濟，同時輸出先端醫療技術以拓展國際市場。

再生醫療為現今醫療發展之新興趨勢，近年細胞治療於臨床應用也有突破性發展，若能建構適切的審查、管理方式以及諮詢輔導機制，期能促進國內細胞治療產業發展、優化細胞治療相關技術水準。依據行政院「五加二重點產業推動方案」之「生技醫藥領域」，衛生福利部也與其他單位協力合作，推出再生醫學科技計畫，並針對鬆綁法規、產業切入等進行研議。

另一方面，就生技醫療服務領域而言，我國在亞洲地區居於龍頭地位，外科技術、醫務管理、生物資料庫應用等方面領先全球，深具醫療產業化、國際化之價值。全球各國皆將醫療國際化、產業化視為未來發展之重點，我國行政院之「新南向政策」和「5+2」重點產業推動政策，皆將醫療做為活絡外交、振興產業經濟之重點領域之一。

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)於 2011 年 5 月成立，其成立目標為開創亞洲地區細胞治療之發展，為亞洲地區細胞治療交流平台。該組織每年不定期舉辦國際性研討會，邀集產官學界人士參與並就各國法規管理、再生醫學及幹細胞移植等議題進行交流討論。本次會議邀請衛生福利部醫事司石崇良司長與食品藥物管理署吳秀英副署長報告台灣的細胞治療現況及未來之方向，及邀請亞洲各國代表報告該國對於細胞治療管理之現況與臨床經驗分享，例如再生醫學、幹細胞移植現況及間質幹細胞臨床試驗等議題。藉此了解各國細胞治療運作及法規管理，更進一步與國際接軌及法規協和化。

爰此，本次行程係配合國家發展政策之再生醫療領域推動以及新南向市場之醫療產業、國際化。與日本再生醫療相關單位進行意見交流，了解日本再生醫療領域的推動方式與邏輯、面臨的課題以及未來調整方向；拜

訪日本推動國際醫療的相關單位，介紹我國醫療產業能量及國際醫療發展方向及目標，尋求台灣與日本可能的合作模式，期能共創雙贏的局面。而此次於日本之參訪主要著重了解日本目前在再生醫療領域中的發展狀況，包含再生醫療法規面的建構以及產業化推動現況，以供我國進行再生醫療相關政策擬定方向之參考；了解日本在新南向市場之國際醫療規劃以及潛在需求，包括國際醫療區域選定以及具體合作方式，探索台灣和日本潛在合作的機會。

二、參訪對象概要

本次日本行程總共拜訪 2 個再生醫療相關機構及 1 個國際醫療相關機構，並參加第 8 屆亞洲細胞治療組織研討會，以深入了解日本再生醫療及國際醫療發展現況。再生醫療方面為 1 家再生醫療產業化推動法人機構及 1 家再生醫療政策規劃與執行的官方單位；國際醫療方面則是國際醫療推動的半官方法人機構，也針對台灣與日本雙邊企業間合作之可能性進行交流。

三、參訪目的

- (一) 了解日本再生醫療相關部會針對再生醫療之政策規劃與推動現況，供作台灣政府進行後續政策擬定方向之參考。
- (二) 了解日本醫療機構目前在國際醫療發展的現況及布局，從中找出未來可以與我國產業合作對接之利基點。
- (三) 宣傳我國國際醫療產業及整體醫療制度之優勢，透過雙方良好之溝通與互動，以探索其餘潛在合作之領域。

貳、出國人員名單及行程表

以下為本次出國人員名單。

姓名	服務機關	服務單位	職稱
石崇良	衛生福利部	醫事司	司長
吳秀英	衛生福利部	食品藥物管理署	副署長
郭威中	衛生福利部	醫事司	科長

下表為本次整體行程概要。

表 1 日本整體行程概要

天數／日期	行程概要
第一天 10月26日(四)	台北抵達日本東京
第二天 10月27日(五)	拜訪再生醫療創新論壇 (Forum for Innovative Regenerative Medicine)、MEJ (Medical Excellence JAPAN) 及厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)
第三天 10月28日(六)	細胞治療國際研討會
第四天 10月29日(日)	細胞治療國際研討會

參、內容說明

一、參訪機構及參訪流程說明

此次日本拜訪機構共有 1 家政府單位、2 家法人機構，其名稱詳下表所示：

Forum for Innovative Regenerative Medicine，Medical Excellence JAPA，厚生勞動省，細胞治療國際研討會

表 2 參訪機構名單

政府單位	厚生勞動省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
法人機構	再生醫療創新論壇（Forum for Innovative Regenerative Medicine）
	MEJ（Medical Excellence JAPAN）
研討會	細胞治療國際研討會

在再生醫療創新論壇(FIRM)及厚生勞動省之參訪流程上，首先由衛生福利部介紹以簡報方式，說明我國再生醫療領域目前發展的現況，再針對日本再生醫療推動過程細節提出疑問，由參訪單位針對日本再生醫療領域推動及提問內容作說明。透過此種直接進行意見交流之方式，使衛福部更瞭解日本於再生醫學領域的推動現況及未來必須面對的課題，作為未來我國再生醫療政策的研擬方向參考。

在 MEJ 之參訪流程上，首先由衛生福利部介紹以簡報方式，說明我國在國際醫療領域上的推動狀況以及與日本可能的合作模式；再由參訪單位提出目前日本在國際醫療上的推動現況以及參訪單位之角色定位、及欲想與我國合作之領域。在雙方初步掌握彼此狀況後，再互相提問以促進雙方更進一步之瞭解。透過此種直接進行意見交流之方式，使衛福部更瞭解日本國際醫療及該參訪單位之運作模式，作為未來我國與日本在國際醫療領域上建立合作的研擬方向參考。

表 3 FIRM、厚生勞動省拜訪行程執行方式

當日流程
1. 雙方介紹及交換名片
2. 衛生福利部說明台灣再生醫療發展現況
3. 參訪對象簡介業務內容
4. 雙方針對兩國再生醫療推動及未來佈局規劃進行意見交流
5. 贈送禮品及紀念照片拍攝

表 4 MEJ 拜訪行程執行方式

當日流程
1. 雙方介紹及交換名片
2. 衛生福利部說明台灣國際醫療發展現況與未來合作方向
3. 參訪對象簡介業務內容
4. 雙方針對兩國國際醫療合作及未來佈局規劃進行意見交流
5. 贈送禮品及紀念照片拍攝

二、政府機構拜訪

了解日本在再生醫療領域上的法律推動細節為本次日本行程拜訪目的之一，因而拜會厚生勞動省推動再生醫療的相關單位，以下就此日本政府機構之背景與拜訪結果要點分別進行介紹。

厚生勞動省（Ministry of Health, Labour and Welfare）

（一）背景概要

2001 年 1 月，中央省廳再編，把厚生省與勞動省合併為厚生勞動省。日本的醫療、勞動政策、社會保險、公積金、舊的陸軍省和海軍省殘留的行政都是厚生勞動省所負責。同時，近年在日本發展快速的再生醫學推動上，該單位也扮演著極為重要的角色。

日本於 2013 年 5 月通過再生醫療推動法，為一希望透過跨部會整合，提供從再生醫療之研究開發到實用化的目標所制定之綜合性政策。隔年 11 月，制定再生醫療安全性確保法及藥事法改正法，對於再生醫療技術及產品在製造及使用上有更詳細的規範。

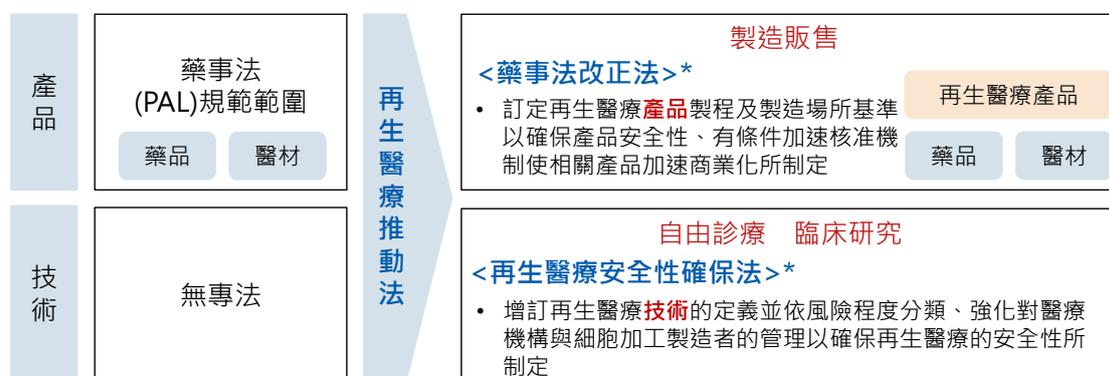


圖 1 日本再生醫療推動相關法律

資料來源：厚生勞動省

再生醫療安全性確保法所規範的內容由厚生勞動省醫政局主管，增訂再生醫療技術的定義並依風險程度分類、強化對醫療機構與細胞加工製造者的管理以確保再生醫療的安全性所制定。

藥事法改正法則是將再生醫療產品納入該法管轄範圍，由厚生勞動省及獨立行政法人 PMDA 主管，訂定再生醫療產品製程及製造場所基準以確保產品安全性、有條件加速核准機制使相關產品加速商業化所制定。

(二) 拜訪概要

今日拜訪厚生勞動省，對方參與會議的出席人員為醫政局研究開發課負責再生醫療安全性確保法的專門官本間康弘先生。

本間先生主要針對再生醫療安全性確保法所涉及的範圍做作詳細說明，包含：再生醫療定義及風險分類、(特定)認定再生醫療委員會運作機制、再生醫療保險相關規定、以及細胞操作實驗室的管理等四大方面。

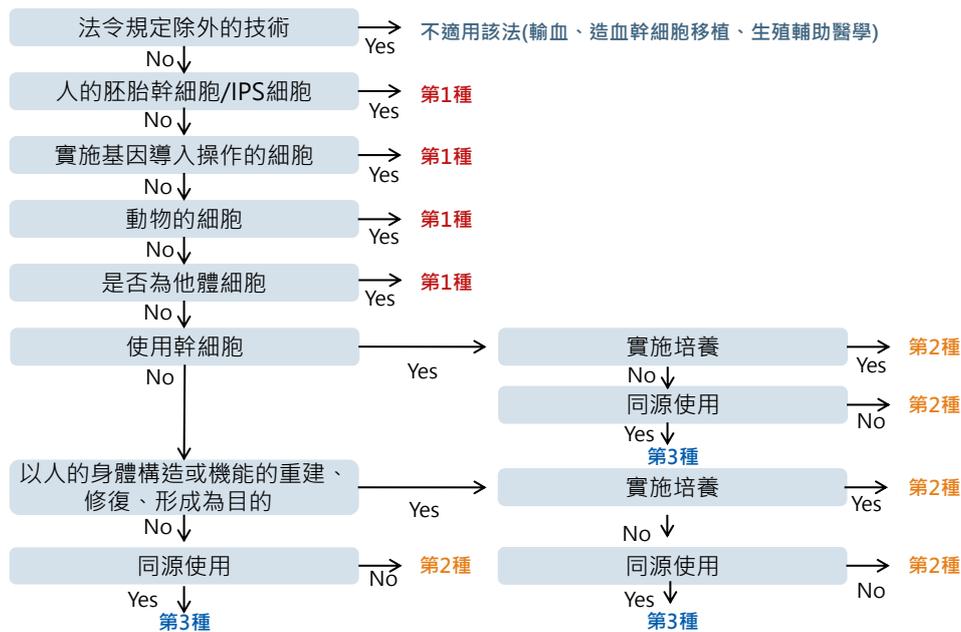


圖 2 日本再生醫療技術風險分類

資料來源：厚生勞動省

再生醫療安全性確保法所規範的對象必須滿足兩大要件：以人的身體構造、機能的再建、修復及形成或是疾病的治療及預防為目的，同時必須是使用細胞加工物。除此之外，主要是針對在再生醫療安全性確保法頒布之前所未有、且還未受其他法規管轄的新細胞治療技術及項目。

再生醫療安全性確保法根據使用之細胞種類、細胞操作方式以及使用目的等區分風險程度。舉 PRP 療法為例，由於其符合最小操作原則，將依治療目的（用於緩解膝關節疼痛或是醫美）判斷是否為同源使用，再決定其屬第二種或第三種再生醫療技術。而 NK 細胞用於治療癌症之細胞療法由於其不屬於以人的身體構造或機能的重建、修復、形成為目的，被歸屬於第三種再生醫療技術。

三種再生醫療技術在實施之前，都必須交由（特定）認定再生醫療委員會進行審查，（特定）認定再生醫療委員會的組成必須經厚生勞動省依成員履歷進行審查並核准，但仍面臨委員會素質參差不齊的問題，目前正在擬定修法解決。在技術提交申請方面，第二、三種再生醫療技術僅需申報給該委員會，委員會沒有核准的權力只能給予建議；而第一種再生醫療技術則必須進一步提交由厚生勞動省進行認定。在認定期的 90 天內，厚生勞動省得停止該再生醫療技術的提供，且在完成認定之前得無限期延長審查期。值得注意的是，厚生勞動省所指的認定，並不是正面回應該技術是否被核准，而是評估其是否符合再生醫療安全性確保法的規範，若符合則能夠實施。

在治療方面，由於大部分再生醫療技術屬於自由診療，因此並未有保險的相關規定，目前僅針對再生醫療的臨床研究訂定補償制度，並由再生醫療學會主導；而在臨床研究方面，根據再生醫療安全性確保法的規定，再生醫療不論風險程度，研究機關都必須替細胞提供者與受試者申請補償機制的適用。

再生医療等安全性確保法の施行状況について
（平成 29 年 8 月 31 日現在）

（ 1 ）認定再生医療等委員会

委員会の分類	認定再生医療等委員会の件数							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
特定認定再生医療等委員会	2	1	23	5	10	3	5	49
認定再生医療等委員会※	2	5	56	10	17	3	10	103
合計	4	6	79	15	27	6	15	152

※第3種再生医療等提供計画のみに係る審査等業務を実施する委員会

（ 2 ）細胞培養加工施設

許可等の分類	細胞培養加工施設の件数							合計
	北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
許可	1	1	32	5	13	0	3	55
届出	81	111	1104	250	435	179	317	2,477
合計	82	112	1,136	255	448	179	320	2,532

(3) 再生医療等提供計画

再生医療等の分類	治療・研究の区分	再生医療等提供計画の件数							合計
		北海道	東北	関東信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	
第1種再生医療等提供計画	治療	0	0	0	0	0	0	0	0
	研究	0	1	8	3	3	1	1	17
第2種再生医療等提供計画	治療	7	0	55	10	22	0	11	105
	研究	0	2	16	5	17	5	9	54
第3種再生医療等提供計画	治療	120	167	1,500	405	617	251	426	3,486
	研究	1	0	38	5	4	2	5	55
合計	治療	127	167	1,555	415	639	251	437	3,591
	研究	1	3	62	13	24	8	15	126

針對細胞操作實驗室的管理，將依提供目的進行程度不同的審查，若是醫院內部的實驗室或是企業為提供給醫院使用而進行的細胞操作，則該實驗室不受 PMDA 管理，僅在提供給認定再生醫療委員會的資料上顯示並由委員會進行審查而已；反之，若是為了製造細胞加工產品，則該實驗室受 PMDA 管理，且以較嚴格方式進行審查。除此之外，目前細胞操作實驗室也面臨所製造出來的產品以及從事人員素質參差不齊的問題，未來也準備調整關於實驗室的相關規定。

在會議的最後，本間先生也提供台灣在未來制定再生醫療相關法規時可參考的建議與方向，分別為：明定提供予（特定）認定再生醫療委員會之審查資料相關規定、再生醫療委員會素質的維持以及實驗室品質的把關等，若能將上述議題之規定訂定完善，勢必能成為台灣在發展再生醫療領域的助力。

三、 法人機構拜訪

本次拜訪兩家法人機構，依據拜訪時間順序分別為再生醫療創新論壇（FIRM）以及 Medical Excellence JAPAN（MEJ）。以下就此兩家法人機構之背景與拜訪結果要點分別進行介紹。

(一) 再生醫療創新論壇（Forum for Innovative Regenerative Medicine）

1. 背景概要

再生醫療創新論壇（FIRM）為促進再生醫療創新應用的法人機構，旨在建立一個能夠安全提供再生醫療研究成果的社會體系，讓患者的疾病能夠被根治、確保國家利益、實現國際貢獻。

FIRM 創立於 2011 年，當時會員數只有 14 家，截至今年 8 月會員數已達 228 家，會員業種橫跨多項領域，包含製藥、化學材料、機械裝置以及物流等。FIRM 的組成以產業界為主體，廣泛與產官學各界及媒體進行意見交流，透過建立產業化流程與新再生醫療社會的共識，使得再生醫療的應用得以實現。具體包含從臨床研究到取得核准、國內外的普及、再生醫療事業開發與產業化相關議題整理等，發揮其促進再生醫療創新實用的智庫機能。

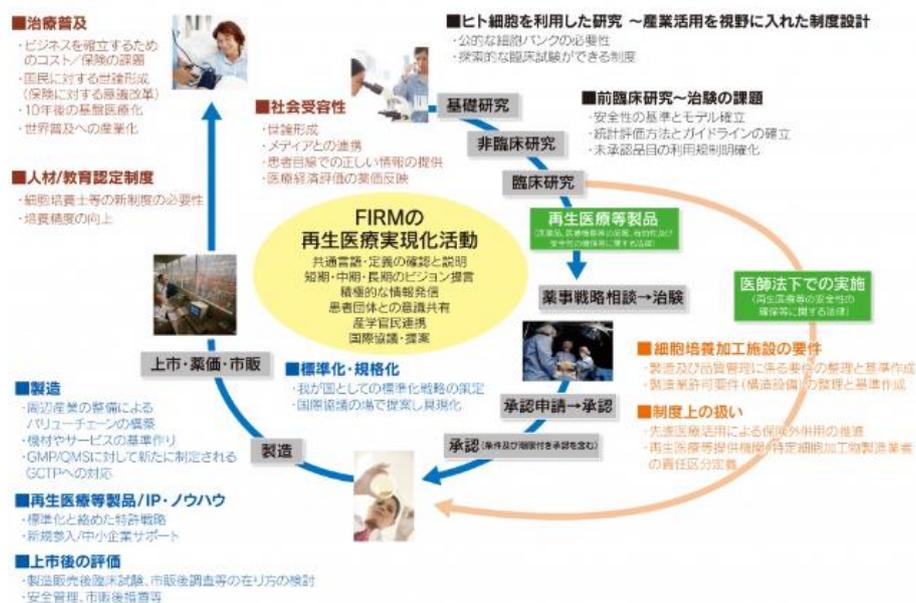


圖 3 日本再生醫療產業化相關議題

資料來源：再生醫療創新論壇 FIRM

2.拜訪摘要

本次拜訪再生醫療創新論壇 FIRM，對方參與會議的出席人員分別為副會長鈴木邦彥、委員辻光一、規則制度部會福部會長森龍廣、營運委員長菅野秀則以及事務局長柴崎雅之。

FIRM 的出席人員主要針對再生醫療相關法律以及產業化過程所涉及的議題作說明，包含：再生醫療領域在日本產業與學術端/醫院的合作模式、細胞加工實驗室實際運作情況、自由診療下的利益衝突以及醫療技術與產品的認定等四大方面。在

合作模式方面，FIRM 表示與產業合作的醫院目前以醫學院附設醫院為主，而在再生醫療安全性確保法頒布之後，外部廠商開始能夠承接醫院所委託的細胞培養業務，同時細胞加工設施標準也必須受到該法之規範。另外，鈴木副會長也表示：FIRM 與再生醫療學術端為主的再生醫療學會也有非常密切的往來與合作。

在實驗室的實際運作情形上，當醫院開始能夠將細胞加工業務外包給企業時，便會出現企業執行外包業務的實驗室以及自行製造產品所用的實驗室的區分問題，由於兩者對加工設施所要求的標準不同（用於產品製造較嚴格，受 PMDA 管轄），理論上應該依性質作出區分。據 FIRM 的了解，目前因查證困難的問題，還是由企業自行決定，原則上至少會以樓層分層的方式作區隔。

由於再生醫療大部分屬於自由診療，對於接受該診療的民眾並沒有特別的保險或救濟制度，只要醫院在事前有盡到清楚告知的義務，後果須由民眾自行負擔。雖然日本也有出現利益衝突的問題，但目前並未建立相對應的管理機制。

關於再生醫療是要發展成為技術還是產品這項議題上，由於再生醫學屬於較特別的項目，日本企業在選擇上也面臨相同的困難。企業實際的選擇也是視個案情況而定，依照病患數量以及商品審查通過可能性等因素進行考量與判斷。

除了上述四大項議題之外，從民間的角度看日本再生醫療法規施行至今所面臨的課題，鈴木副會長也特別指出：由於第三類醫療技術的認定再

生醫療委員會素質不一且規定寬鬆，導致第三種醫療技術品質低下的問題，認為第三種醫療技術的認定應該更加嚴格管理。

表 5 FIRM 會議紀實



衛福部醫事司石崇良司長(左三)與 FIRM 會議的出席人員分別為副會長鈴木邦彥、委員辻光一、規則制度部會福部會長森龍廣、營運委員長菅野秀則以及事務局長柴崎雅之合照



FRIM 代表解說日本再生醫療規範



衛生福利部代表向 FIRM 針對產業合作模式進行意見交流

(二) MEJ (Medical Excellence JAPAN)

1. 背景概要

Medical Excellence JAPAN (MEJ) 為日本經濟產業省 (經產省) 下轄之社團法人，透過對目標市場的需求調查，整合旗下包含 52 間各大生醫產業廠商產品優勢，以在日本國內外提供海外病患高端醫療服務為基礎，提升日本國際醫療能見度。



圖 4 MEJ 之角色

資料來源：Medical Excellence JAPAN

每年由經產省撥預算供 MEJ 專案推廣日本醫療服務相關產業，其曾於 2014 年與經產省下相關部門合作，以 20 億日圓之經費促進日本國際醫療發展。2015~2017 年 MEJ 主要計畫案為「海外醫療技術及服務據點之促進」，獲得經產省 7.1 億日圓之預算。MEJ 在獲得政府預算後，會根據計畫案的 KPI 部分補助業者 (須為 MEJ 之會員)。

舉例而言，2015~2017 年的「海外醫療技術及服務據點之促進」計畫 KPI 預計將於 2020 年增加 10 處日商於海外設立之醫療院所據點、並賺取外匯達 1.5 兆日圓。MEJ 依此 KPI，將對於海外設立據點之會員進行三分之二的據點設立經費補助 (由會員主動申請)。另外在該計畫內也包括對海外醫療環境的研析及海外病患赴日就醫的促進。

2.拜訪摘要

今日拜訪 Medical Excellence JAPAN (MEJ)，對方出席人員包含：事業部長大賀正一、理事北野選也、副理事長小松研一、事業部擔當部長羽澄典宏。

MEJ 針對我方提出未來與其可能的四大合作模式（專科服務導入、網絡與資源共享、相互轉診合作、人員互訓）中，對人員互訓的合作模式極感興趣；而專科服務導入等方面由於多是企業自行主導，若有具體方案且其 50 多會員中有意願合作，MEJ 則能協助撮合。

石司長表示：人員互訓方面，由於印尼和越南沒有專業醫師及護理人員訓練，若能由台灣進行訓練並與日本機器設備廠商合作，將能創造雙贏的局面。網絡與資源共享方面，若希望外國病患能再回到台灣或日本就醫，也必須有海外據點來進行支援。台灣目前對未來新南向模式的規劃將以全廠輸出、資訊、醫材、醫藥、專科等多面向尋求合作機會。

MEJ 針對我方提出之可能合作模式也表示出意願，期能有更具體的項目與資金規劃，以確認後續的合作方向。

表 6 MEJ 會議紀實





MEJ 代表解說日本醫療產業輸出模式

衛生福利部代表向 MEJ 提出雙方合作模式意見交流

四、細胞治療國際研討會

(一) 背景概要

亞洲細胞治療組織(Asian Cellular Therapy Organization, ACTO)於 2011 年 5 月成立，其成立目標為開創亞洲地區細胞治療之發展，為亞洲地區細胞治療交流平台。為了促進亞洲地區各國間細胞治療合作與發展，ACTO 今年於 10 月 26 日至 10 月 29 日於日本舉辦第八屆研討會，特別邀請衛生福利部醫事司石崇良司長及衛生福利部食品藥物管理署吳秀英副署長一同擔任講者，介紹台灣再生醫學及細胞治療現況及未來管理方向，本次會議中最引人注目的是 CAR-T 療法，主要是因為美國 FDA 於今年 8 月剛核准諾華(Novartis)旗下的 CAR-T 療法 Kymriah (tisagenlecleucel)上市，這是美國第一個核准上市的基因療法。目前自體移植(autologous) CAR-T cells 對於不同的血癌疾病已有很不錯效果且由於其是可以商品化，所以預估此會讓由傳統的 autologous 轉到同種異體之使用(3rd party allogeneic setting。) ，而未來 CAR-T 在治療 solid tumor 方面，也是一個值得重視議題。

另外，來自臍帶之間質幹細胞(umbilical cord mesenchymal stromal cells, UC-MSCs)之臨床運用也引起大家注意，主要是因為來自臍帶之間質幹細胞有非常多的優點，包括在收集臍帶過程中沒有不良反應、易收集、較少倫理問題、易分化為各種細胞，包括神經細胞，又有強的免疫抑制能力、可

以提供細胞修護的重要因子，所以日本最近建立 UC-MSCs 銀行，又稱 IMSUT CORD 以供臨床及研究用。

(二) 會議摘要

1. 106 年 10 月 27 日會議：

日本：日本 Osaka 大學之 Yoshiki Sawa 教授正在以 autologous skeletal muscle-derived cell sheets 將其拿來治療嚴重的 congestive heart failure 病人。日本 Hiromi Kojima 教授也正在利用 nasal mucosal 之上皮細胞之 cell sheet 將其移植到中耳讓其 mucosal 能夠再生，這對過去之 adhesive otitis media 或是 cholesteatoma 的病人只能以 tympanoplasty 而言是一大福音。

中國：北京大學之 kai-Yan Liu 內科教授報告中國造血幹細胞移植 (HSCT: hematopoietic stem cell transplantation) 之現況，由 2008 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日中國計有 21,884 例的 HSCT，其中 76% 是 allo-HSCT(異體移植)及 24%之自體移植(auto-HSCT)。在 allo-HSCT 中以 HID-HSCT(親屬間之單倍體造血幹細胞移植)之增加率最高，由 2008 年之 29.6%提高到 2016 年上半年的 51.7%，而 HID-HSCT 之效果和 MRD-HSCT 及 URD-HSCT 相比幾乎有相同的臨床結果，而 HID 之所以可以逐年增加，就是因為它的方便性及可近性。

台灣：台灣的幹細胞移植之現況及未來之方向是由台灣血液病學會理事長唐季祿做報告，其報告台灣第一例骨髓移植是在 1983 年完成，至 2016 年依據台灣 BMT 之登錄系統顯示，已完成 6200 例，其中每年約完成 500 例之造血幹細胞移植(HSCT)。由 2009-2016 年之累計數看來，42%是 auto-HSCT(自體)、29%是 allo-HSCT。Auto-PBSCT(自體周邊血液幹細胞移植)有 25%是在治療 lymphoma，17%是在治療 myeloma，而這些主要都是用 PBSC，追蹤 36 個月，病患 5 年存活率(overall survival)是 55%，disease-free survival 是 53%。在 50 歲以上的是 37%，60 歲以上存活率是 12%，auto HSCT 之存活率又高於 allo-HSCT。

英國：英國 St George's 醫院之 Mickey Koh 報告幹細胞移植和細胞治療之未來角色，雖然其表示治療血癌疾病，傳統不論用自體或異

體之幹細胞移植是一個很有用之方法，但是細胞治療已經改變此看法了。目前的 CAR-T cells，免疫細胞包括 T-cell，自然殺手細胞(Natural Killer, NK cells)、Cytokine induced 殺手細胞(CIK)在對抗癌症上是很有潛力效果，但是在降低其毒性部份其 potency 還是沒有辦法完全掌握，目前在 autologous CAR-T cells 對於不同的血癌疾病已有很不錯效果且由於其是可以商品化，所以預估此會讓傳統由 autologous 轉到同種異體之使用(3rd party allogeneic setting。)

2. 106 年 10 月 28 日會議：

日本：日本 Hiroto Bando 報告於 FIRM 論壇中，其正在討論如何確保 iPSC (pluripotent stem cell-derived products)產品之品質及可比較性(comparability)，這個討論由 2016 年即開始，而此對要發展 iPSC 產品之藥廠是非常重要的。一個議題，因為其含有非常多的 dynamic and complex 的活細胞，所以為確保產品之品質需要有 identification test, purity test,製造過程的 impurity test,未來預期到可能有的 physiologically active impurity test, safety assessment, potency test 等都是需要的，另外對於要移除 transformed cells,未分化的 iPSC 及添加物都需要有更高階之純化技術及高敏感度之偵測技術。

日本東京大學教授 Koji Tamada 報告如何對實質固態瘤(solid tumor)進行 CAR-T 治療，其表示 CAR-T 在 B cell hematological malignancies 有很好效果，目前美國 FDA 核准 CD 19 CAR-T 在 lymphoblastic leukemia (ALL)及 non-Hodgkin lymphoma (NHL)是沒有疑問的，但是 CAR-T 在治療 solid tumor 還沒很好之成果，所以 Tamada 教授團隊用 next-generation CAR 技術，其使 CAR-T cell 可以同時產生 multiple immune-regulatory factors，例：cytokines and chemokines 使得其能夠在 solid tumor 內的免疫細胞可以產生有效的蓄積、放大等作用來殺死癌細胞，所以其認為 gene-modified T cells producing cytokines and chemokines 是未來發展之方向之一。

日本 IMSUT 醫院院長 Keiya Ozawa 報告，歐美國家基因治療之臨床效果已經有不錯之結果，包括對遺傳疾病上常用的

hematopoietic stem gene therapy 及 AAV vector gene therapy，而現在對於癌症之基因治療，主要是用 gene-modified T cell therapy，而其又分為 CAR-T cell therapy 及 TCR (T cell receptor)-T cell therapy，在日本 Jichi 醫學大學附屬醫院正在對 NHL 病人進行 CD19-CAR-T cell therapy，而在 CAR-T 治療之副作用中，有 cytokine release syndrome (CRS)及 neurological toxicity，未來 CAR-T 會擴大到血癌及 solid tumor 之病人。

加拿大：加拿大 Ontario 癌症研究中心之 Naoto Hirano 報告 CAR-T 的治療相當於“living drugs”，可以在人的身體中留存較久之時間，很多臨床研究已經顯示，anti-CD19 CAR T 之細胞治療對 B cell malignancies 有效，2017 年 8 月美國 FDA 核准諾華的 Kymriah (CTL019)可用於治療小孩及年輕人之 B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)，這也是在北美洲第一個核准的基因 modified 的細胞治療產品，但是很可惜，CAR-T 用於治療 solid tumor 之效果還沒和治療一般的癌症這麼好，這是因為 solid tumor 常可見到有 immunosuppressive tumor microenvironment 之問題，或是被 encoded CAR-T 因為 suboptimal signaling domain 之的關係，所以對於改善 CAR-T 之 efficacy 還需要再繼續討論。

3.106 年 10 月 29 日會議：10 月 29 日上午法規科學部份，大會邀請泰國、韓國、台灣、中國、歐盟、日本等計 8 人報告各國法規最新進展。

泰國：泰國 ATPs (Advanced Therapy Products)之管理，如果是在醫院內部進行且是最小操作，是可以符合 hospital exemption 之定義。由於其管理還沒有進入細節，所以其仍是屬 Drug Act 在管，但是泰國 FDA 也已經在與其他部會合作，共同研議 cell and gene therapy 之特別的管理系統。至目前為止還沒有 ATPs 產品被核准，但是有二個 gene therapy products 是被核准可以用在臨床試驗。

台灣：台灣由石崇良司長及吳秀英副署長報告台灣再生醫學法規之管理，首先石司長在報告中謝謝日本於八仙塵爆中對於台灣患者之協助，並放映台灣媒體報導在八仙案中，燒傷程度到 80%患者接受日本細胞治療後之滿意及成功影片，吳副署長以 Caspar Wang 為例，說明第一個在國發會平台倡議要訂細胞及基因治

療專法之癌症末期患者之期待，及政府如何努力的推動附屬計畫，以解決在完成訂定新法之前空窗期，細胞治療的附屬計畫，是指醫師可以在臨床試驗還沒結束前且可以證明安全是沒有問題的前提下，提出附屬計畫，以使病患可以早期接受細胞或基因治療。石司長及吳副署長報告重點尚包括未來台灣之細胞治療會參考日本之作法，將其區分為醫療技術及產品二個方面來管，在醫療技術部份也會依其風險高低來決定應該執行臨床試驗或是可以特管辦法來執行醫療技術。細胞或基因治療之產品管理，則將由食藥署訂定專法來管理。

中國：中國細胞治療之臨床試驗要向 NHFPC (National Health and Family Planning Commission, 衛計委) 提出申請，產品則向 CFDA 申請，其在 2016 年也公布了 Technical Guideline for Development and Evaluation of Cellular Therapy Products(草案)，其重點是規範細胞治療產品之安全、效益及品質。

韓國：韓國細胞治療的產品也是由 MFDS (Ministry of Food and Drug Safety) 以藥事法來管理，但是同時也有例外情形不以產品來管理，此例外是指醫師在不會有安全問題之下以最小操作之方式於外科手術或在醫學中心執行，而此是 autologous or allogeneic 皆可以。目前已有 14 個細胞治療產品上市(包括 4 個幹細胞治療產品)，另也核准 100 多個臨床試驗，惟報告者 Kyoung Suk Choi(KFDA 之審查員)也表示由於韓國在細胞治療產品審查之經驗仍然不是很多，所以仍有很多挑戰要面對。

另外韓國在 Biologicals 產品申請 IND 之審查時間是 30 天，在 NDA 之審查時間是 115 天，且其有 CPAC (Central Pharmaceutical Affairs Advisory Committee) 提供 consultation。其在 risk Management plan 在 stem cell therapy 是要求 5 年，在 gene therapy 是依據 vectors 之不同，可以要求 15 年。

關於 conditional approval 條件則必需是危急生命或嚴重無法恢復之疾病，產品需有一個 surrogate endpoint 以預測其臨床效益。對於 conditional approval 之 post-marketing commitment 在 RMP 是要求在上市後 2 年需要有詳細之研究，且只能在指定之醫院執行，不准有 off-label use 情形，而病患的知情同意書更是一定

需要的。且需定期報告 risk management status。而在臨床三期之試驗設計必需是 blind, randomized, well-controlled, multi-center trial，而 endpoint 應該是可以合理的預測臨床效益的。

韓國到目前為止雖然已經有三個計畫申請 conditional approval，但沒有一個符合 conditional approval 之條件。在韓國 MFDS (Ministry of food and Drug Safety)為了促進 biological product 之發展，有四個策略包括 scientific advice, Written guidelines, R&D investment 及 staff training。其中在 scientific advice 其推出 Majungmul project,其又稱為 Priming water project，它是一種 scientific assistance program，包括 R&D 研究者之教育訓練計畫，每二年一次之 workshop 訓練，在產品發展之早期提供 expanding consultation (每月之最後一個星期之星期三提供服務)，另外還對快要上市之產品者提供 intensive and customized 之 team consultation 服務。

歐盟：義大利 National Centre for Control and Evaluation of Medicines 之資深科學家 Maria Cristina Galli 報告歐盟如何在協助 Advanced Therapy Medicinal Products 加速達到上市之過程，這包括 efficient translation (指由 research 到 medicinal products)及 efficient transition through clinical development。而會影響其發展之瓶頸，主要有二個，分別在法規層次(regulatory level)及科學層次(scientific level)。而在法規方面是需要和業者在很早期時就提供其持續的溝通機會，在科學層次，則主要是 safety issues。但是不論如何，業者還是需要知道其發展此產品之目的是何?所謂的 know your product，在產品發展的早期過程中，需要很清楚的知道 what the clinical product will be,需要很清楚知道 design, develop and validate an appropriate production process，縱使在產品發展過程中需要改變，也是需要非常小心的做計畫的變更。Galli 也介紹了 EATRUS 組織，其是 European infrastructure for Translational Medicine，也稱為 ERIC (European Research Infrastructure Consortium)其是由 9 個國家組成，包括 75 個學術及非營利的研究機構共同為 translational medicine 而努力，其主要是幫助廠商降低其產品之 risk 也幫助其增加其藥品、疫苗或

是診斷試劑之價值的組織，其可以幫助業者很快速的能夠接觸到在歐洲的頂尖學術研究機構，其服務範圍包括 ATMP, Vaccines, small molecules, biomarkers, imaging & tracing 之 translational development，也就是說 EATRIS 可以協助廠商降低在研發過程中的失敗、讓廠商知道應該進行何種研究及何處可以協助其計畫之執行。

日本：日本 MHLW 藥品安全處處長 Daisaku Sato 報告日本 regenerative medicine products 之挑戰，其主要是報告日本在 2014 年公告一個 new PMD Act (Pharmaceutical and Medical Devices Act)，它是 PAL (Pharmaceutical affairs Law 的修正法案)，其主要包括是再生醫學之法規的 reform，在這個法案中特別導入 conditional and time-limited authorization(最長 7 年)，其產品的許可是允許以 clinical data 來取得上市許可，亦即是在完成 confirmatory trials 之前，可以允許以合理方式來預測其臨床效益而取得上市資格，但是在上市後仍需要執行安全確認(safety assurance) (包括 safety and efficacy) 或是以更多的臨床資料來證明其效益。目前日本有 4 個再生醫學產品獲得上市許可，其中 1 個是以 conditional approval 來上市的。另外這個法規的 reform,也激發了日本業者開始大量的進行研發。

在 2015 年日本政府也進行 Forerunner (Sakigake) review designation system，其是一種創新制度以加速產品的審查速度，包括 rolling submission 等，而其縮短審查時間可由原來的 12 個月降為 6 個月。目前已有 6 個產品被 designated。由於日本對於再生醫學產品，特別有 conditional/time-limited authorization 之制度，當然其也要求通過 conditional /time-limited authorization 之產品，廠商必需要提供 post-marketing safety 措施，而其保險也會給與給付，以 Heart Sheet 而言，其一個治療計畫是給付美金 12 萬元(相當於台幣 360 萬)，但是不論是在學術臨床試驗階段或是後市場部份，都必需事先進入再生醫學登錄系統進行登錄。

表 7 細胞治療國際研討會紀實



衛生福利部醫事司石崇良司長(左二)參加細胞治療國際研討會座談



衛生福利部食品藥物管理署吳秀英副署長(左三)與參加細胞治療國際研討會台灣代表團合影



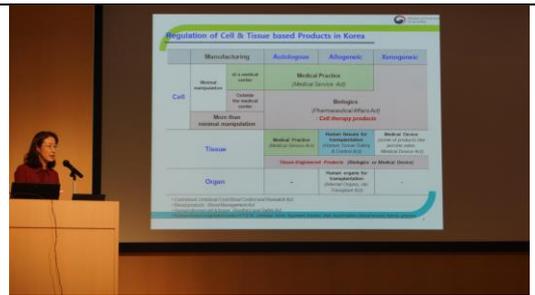
衛生福利部醫事司石崇良司長報告台灣再生醫學法規之管理



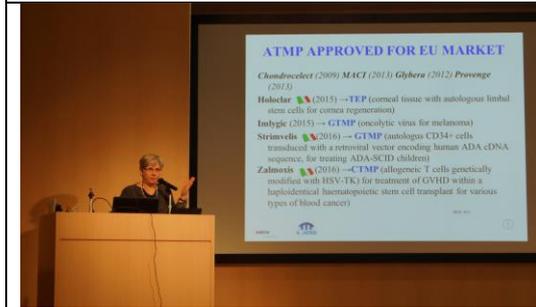
衛生福利部食品藥物管理署吳秀英副署長報告台灣細胞治療法規之管理



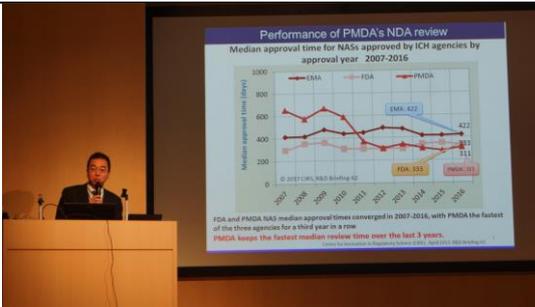
中國代表報告中國細胞治療法規之管理



韓國代表報告韓國細胞治療法規之管理



歐盟代表報告歐盟細胞治療法規之管理



日本代表報告日本細胞治療法規之管理

肆、心得與建議

一、心得

(一) 再生醫療推動方面：

透過此次拜訪，讓我們更清楚瞭解日本對再生醫療的定義範圍與邏輯、再生醫療技術與產品的執行與上市審查規定、臨床應用發展概況等。

日本對再生醫療的定義及風險判定有明確的條件與基準，並設立(特定)認定再生醫療委員會對各風險程度之再生醫療研究與應用進行把關，同時須繳交與該委員會審查之文件也有清楚明確的規定。雖然(特定)認定再生醫療委員會素質參差不齊的問題仍待改善，但是該委員會在日本再生醫療領域推動上扮演十分重要的角色。

在醫療技術與產品製造方面，為了確保技術與產品上使用的細胞品質與整體安全性，對細胞加工的設施與製程也有明確的規範。醫院執行醫療技術所使用的細胞加工設施與企業為了製造產品所使用的細胞加工設施在審查上嚴格程度不同，但在再生醫療安全性確保法訂定之後，由於醫院可

以將細胞加工製造外包給企業，企業的細胞加工設施在認定基準的選定上可能會有爭議的情況發生。

除此之外，由於再生醫療屬於較特別的新醫療技術，因此在決定是否發展成產品或技術的選定方面，沒有明確的判斷方式。以日本企業目前的發展狀況來說，企業會綜觀整體發展性，比如依照病患數量以及商品審查通過可能性等因素進行考量與判斷。

整體而言，日本在推動再生醫療從臨床研究到實際應用之醫療技術及產品上，已有完整的規劃與法規的建立，雖然仍有待解決與不足的部分，但日本也將持續進行修正，每五年進行一次法規的調整與補足，相信日本在發展再生醫療領域上，能成為我國推動再生醫療的借鏡。

(二) 國際醫療合作方面：

此次拜會 Medical Excellence JAPAN (MEJ)，主要是介紹我國與其可能的合作模式並了解對方與我國建立合作關係之意願。對方表示在人員互訓方面有較多合作的空間，而專科服務導入方面由於多是企業自行主導發展，因此願意擔任我國與其 50 多個會員國之間的橋樑。整體而言，若有更具體且詳細的合作方案將有助於商討後續合作模式。

二、 建議

藉由本次拜訪發掘之日本再生醫療法規制定方向以及國際醫療發展機制，針對不同項目初步擬定未來台灣再生醫療推動以及與日本在國際醫療領域上的合作模式建議，其內容分述如下：

(一) 台灣再生醫療推動：

1. 明確再生醫療定義範圍與風險程度分類：透過此次日本參訪，發覺若要順利推動再生醫療領域，對該領域範圍的界定以及風險程度認定的重要性不容忽視。我國可參考日本再生醫療安全性確保法所訂定之風險程度分類流程圖，進行調整後將再生醫療依風險程度分為高風險及低風險兩大類，高風險再生醫療須進行人體試驗並依特管辦法進行管理，低風險再生醫療則須符合一定標準並依常規醫療進行管理。

2. 設立似日本再生醫療委員會對再生醫療進行把關：認定再生醫療委員會在日本發展再生醫療領域上扮演著極為重要的角色，若台灣也能設立類似該委員會的制度，並建立完善的委員會素質掌控機制以及該委員會在審查相關申請文件時明確的評定標準，不只能讓台灣在整體再生醫療推動上更順利，同時也盡可能減少再生醫療的不確定性所帶來的風險及傷害。
3. 建立細胞加工實驗室標準，提升整體再生醫療品質與安全性：日本為了確保再生醫療技術的提供以及產品製造上的安全性，對再生醫療所需使用到的細胞加工物及細胞加工設施有明確的管理機制，任何要從事細胞加工的機構，其細胞加工設施必須交由認定再生醫療委員會或是 PMDA 進行審核，以確保在細胞提供上安全無虞。若台灣要發展再生醫療，必須建立細胞加工實驗室的標準以及審查機制，讓醫院及企業在提供再生醫療技術及產品時更具信心，民眾也能更安心的接受再生醫療的治療。
4. 建立定期檢視管理機制，針對不足的部分進行更新與調整：由於再生醫療是相對較新的領域，充滿著未知與不確定性，為了隨時能夠確保再生醫療領域的發展以及安全性，日本建立每五年一次針對不足以及安全上有疑慮之部分進行法規上調整的制度。雖然台灣目前正擬定建立完善的法規制度，期能帶動整體再生醫療領域的發展，但是由於再生醫療此領域的特殊性，事先建立法規定期檢視管理機制實屬必要。

(二) 與日本在國際醫療領域上建立合作模式：

此次拜訪 Medical Excellence JAPAN (MEJ) 主要是希望能了解對方與我國在國際醫療領域上建立合作關係之意願，對方也表示願意合作，若能有更具體的合作方案將有助於後續作業進行。因此，可協調各具特色醫療輸出能量之醫事機構，彙整我國醫療服務優勢項目，以國家隊形式於新南向推動，並於專科服務導入、網絡與資源共享、相互轉診合作、人員互訓等方面，槓桿 MEJ 已於新南向目標國家建構之基礎，共同推動台日特色醫療輸出。