

出國報告（出國類別：開會）

參加「2019 亞洲投資會議(Bio Investment Asia 2019)- 亞洲生命科學變革(Radical Transformation of Life Sciences in Asia)」會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：蘇淑涵審查員

派赴國家/地區：泰國曼谷

出國期間：108年9月24日至108年9月28日

報告日期：108年12月26日

摘要

泰國生命科學卓越中心(Thailand Center of Excellence for Life Sciences，簡稱 TCELS)為泰國政府於 2004 年成立，為泰國政府單位高等教育、科學、研究和創新底下之一公共組織，其任務主要為支持及促進生命科學相關研究、產品及相關業務之發展、協助開發及培養生命科學相關發展、相關之設施及人員能力、制定生命科學發展之策略及國內外相關產業及機構之溝通協調中心。

本次參加為 TCELS 舉辦之第六屆亞洲投資會議 (Bio Investment Asia 2019) -亞洲生命科學變革 (Radical Transformation of Life Sciences in Asia)，本會議主要為提升亞洲地區生物科技技術及生命科學發展，促進泰國與亞洲地區之生物相關商業及投資，作為知識及技術交流平台，提供研究人員與投資者間的商業及共同合作機會。而生命科學變革討論之議題涵蓋議題包含生命科學趨勢、政策和法規問題、研究資金機會、創業公司、技術轉讓、臨床試驗和廠商展覽，分別於多間演講廳同時舉行，而主要的國際性演講分別於三間會議廳舉行供與會人員參加。

本次會議由食品藥物管理署藥品組蘇淑涵審查員代表參加，並於會議中發表演講，介紹我國過去細胞治療管理、現今再生醫療相關管理法規及目前臨床現況，讓國際業者及其他法規單位了解我國積極推動再生醫療相關產業及我國法規環境，並學習各國之核准經驗，以促進我國產業及人民健康之發展。

關鍵字:再生醫療

目錄

摘要.....	2
壹、行程表.....	4
貳、目的.....	5
參、會議內容.....	6
肆、心得與建議.....	24
伍、會議議程與照片.....	27

壹、行程表

行程表

日期	具體任務
108年9月24日(二)	啟程(台北 - 泰國曼谷)
108年9月25日(三)至9月27日(五)	參加2019第六屆亞洲投資會議(Bio Investment Asia 2019) - 亞洲生命科學變革(Radical Transformation of Life Sciences in Asia)
108年9月27日(五)	蘇淑涵審查員受邀擔任講員，演講題目為「Regulation of Regenerative Medicine in Taiwan」
108年9月28日(六)	返程(泰國曼谷 - 台北)

貳、目的

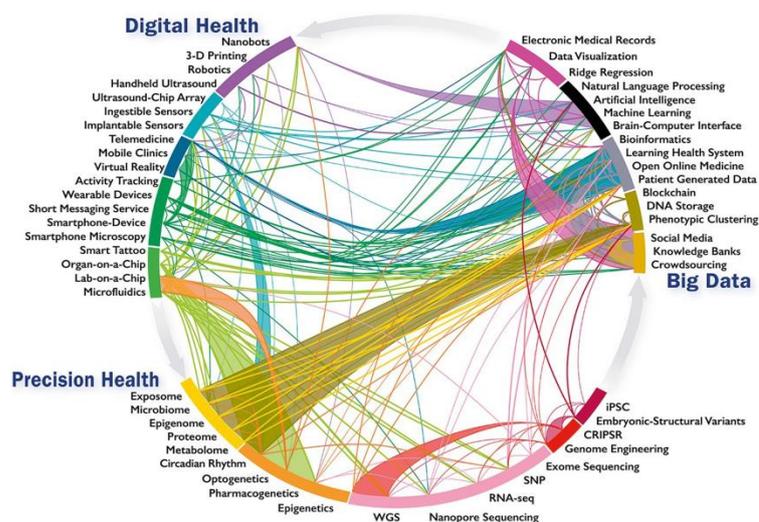
鑒於生物科技及醫療產業因當今技術的優化提升，發展出免疫檢查點抑制劑 (PD1/PD-L1)、細胞免疫療法(CAT-T 療法)、人工智慧影像分析、遠程醫療監控等，有助於醫療人員診斷判定及提供病人多元治療方案，促進全球衛生健康。本次國際型交流會議由泰國 TCELS 舉辦，參與人員來自產業界、學術界及主管機關等，探討議題廣泛，包含學術界最新研究、醫院執行之臨床試驗、產業界最新研發成果。本次受邀於主辦單位分享我國再生醫療管理之現況及相關法規，因正值國內推動再生醫療管理條例(草案)，促進再生醫療技術於國內之研發及使用，考量再生醫療相關產品已於先進國家陸續上市，包含美國、歐盟、日本等，皆陸續制定有關再生醫療的管理方式與審查原則，藉此學習各國管理方式、法規制定或面臨之挑戰，有助於國內未來之管理走向。同時可接觸跨領域之研發及應用，了解國際於醫藥產業最新發展趨勢，學習新知。

參、會議內容

一、Trends & Opportunities in Digital Health Market

(一) 講者 Dr. Phichai Rattanojsakul (Deputy ECO, Chief Innovation Officer Bangkok and Piyavate Hospital Thailand)

介紹數位健康產品及服務之主要類別，如遠程感應及穿戴式設備、電話醫療、數據分析和智能預測模型、健康行為調控工具、生物資訊工具、醫學社交媒體、數字化健康記錄平台、醫師與患者之入口及決策支持系統，可應用於診斷、治療、預防、預後、復原、行為健康、疾病管理及公眾健康之領域。醫療保健的轉型由傳統於醫院就診方式正逐漸過渡至虛擬或遠程方式，這些新技術及趨勢主要包含(如圖一)，



圖一 創新健康醫療

(1) 數位健康：穿戴設備及智能手機即時測量健康狀態，將生理測量結果與患者資料利用網路傳輸作為臨床決策，並提供促進共享決策之數位機制。

(2) 大數據：透過不斷獲取各種數據集與匯總大量信息，使開發者建立新的且更成熟之資料分析以提供生物醫學、臨床與操作決策者高度特定的訊息。

(3) 精準健康：包含臨床、家族遺傳、社會與環境所得之個體風險，以及各種“組學”定序工具（包含代謝、微生物、表觀基因及蛋白質）的應用，以提升系統生物學、人

類生理學和致病性的研究。另外介紹 Monica AN24 為非侵入性之無線胎兒監測儀，收集懷孕母親腹部即時的電信號，利用複雜計算以識別胎兒心律，及利用懷孕母親腹部肌肉電信號可得知子宮收縮情形，可用於居家/遠程之孕婦照護。

(二) 講者 Assist. Prof. Korpong Rookkapan (Chief Operating Officer, Bumrungrad International, Thailand Moderator)

介紹與數位醫療轉變有關之考量點如下：

- (1) 全球化(Globalization): 討論共享經濟概念，以醫療旅遊為例，歐美等先進國家之醫療費用高昂，人民尋求國外以較低價格獲得優質的醫療保健服務從 2005 年開始逐漸提高。不少國家建立醫療旅遊之服務，美洲地區如墨西哥之 StarMedica 醫院集團近五年建立了 7 家醫院，墨西哥最大私人醫院集團 Grupo Angeles 將於三年內花費 7 億元建造 15 家醫院從事醫療旅遊業，與美國的類似服務相比，墨西哥的醫療服務可為患者節省 40% 至 65% 的費用。亞洲地區如印度致力於尖端技術提供醫療保健服務，且印度政府投資 36 億於醫療旅遊之設施建立，過去的分析也顯示於 2012 年印度之醫療旅遊金額已達到 23 億。泰國曼谷的 Bumrungrad 國際醫院獲全球醫療保健認證，去年服務了約 50 萬例健康醫療。台灣政府也將醫療旅遊列為六大心產業之一，於 2010 年達 8 萬 5 千件案例。另外如新加坡擁有許多國際性醫院，為 2014 年醫療保健系統效率排名最高之國家。
- (2) 中產階級：根據分析顯示從 2000 年至 2030 年，收入落於高及中間的人群將變多，貧窮的人數將相對下降，且東亞及太平洋地區之發展中家將是未來全球主要的中產階級分佈區域。而隨著收入增加，人們越願意購買產品或選擇較優的醫療保險計畫。
- (3) 人口趨勢：高於 60 歲以上之人口數逐年提升，2000 年之全球高於 60 歲以上人口有 6.06 億，預測於 2025 年將達到 11.87 億，至 2050 年更可能

高達近 20 億高年齡人口數，而也意味著慢性疾病的人口數也會隨之提升。

- (4) 健康照護模式：由成本花費及生活品質來看，使用醫院臨床之照護是成本最高且生活品質最差的組別，而居家照護方式則約可降低 1/10 到 1/100 之成本花費，且生活品質大幅提升生活品質。
- (5) 健康(wellness)：根據 2000 年所舉行的衛生教育與健康促進專業術語聯合委員會 (Joint Committee on Health Education and Health Promotion Terminology) 的結論，wellness 定義為透過採用較多增進健康的條件和行為，不僅是試圖減少疾病來獲得健康的方法，亦包含維持人生各種面向或角度的均衡。如何從現階段補救治療型的醫療方式轉換成預測及預防型的醫療，值得思考。
- (6) 安全性：病患的安全性一直為醫療照護機構重要的議題，急救醫學研究所 (Emergency Care Research Institute, ECRI) 公佈了 2019 年十大病患安全問題(圖二)，包含使用電子健康紀錄(Electronic Health Record, HER)進行診斷管理及測試結果管理、醫師實務上對抗生素管理及對年長之服務、倦怠及其對病患之安全影響等，須思考如何提升及改進病人之安全性。

Here are the 10 top patient safety issues for 2019, as listed by ECRI Institute:

1. Diagnostic stewardship and test result management using EHRs
2. Antimicrobial stewardship in physician practices and aging services
3. Burnout and its effect on patient safety
4. Patient safety concerns involving mobile health
5. Reducing discomfort with behavioral health
6. Identifying changes in a patient's condition
7. Developing and maintaining skills
8. Early sepsis recognition across the care continuum
9. Infections from peripherally inserted IV lines
10. Standardizing safety efforts across large health systems

圖二、2019 年十大病患安全議題

- (7) 建立有品質之照護，以梅奧醫院之提昇品質方法為例。

- (8) 結果(outcome)：總體之目標為對病人之價值，此價值可表示為“在整個照護週期中對病人狀況至關重要的健康結果”除以“在整個照護週期中對病人狀況進行照護的總成本”。
- (9) 生態系統：醫療相關產業包含硬體或軟體建立起相連之運作系統。
- (10) 科技：2020 年的健康照護趨勢為 Healthcare Everywhere。

二、Cancer Immunotherapy

(一) 講者 Prof. Suradej Hongeng (Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand)

需要了解免疫系統對腫瘤的反應才能發展新的免疫治療，並非所有類型的 T 細胞都是對抗腫瘤的，一篇 2012 發表在 Nature Rev. Cancer 的期刊，分析 124 篇 T 細胞與 20 種癌症進程，結果顯示 CD8+、CD45RO+ 及 TH1 細胞對病程控制佳，但 TH2、TH17 及 TReg 細胞的表現則相反。利用免疫作用來治療癌症的機制分為癌症疫苗、過繼細胞療法(adoptive cell therapy)及抑制免疫檢查點，簡介主動性免疫治療、CAR-T 細胞療法、樹突狀細胞疫苗及抑制免疫檢查點之概念。介紹使用 BiTEs(Bispecific T cell Engager)對抗神經母細胞瘤，及利用 NK 細胞治療復發之神經母細胞瘤，最後介紹目前泰國正在執行的免疫療法，如 Pharma 公司的針對腫瘤特定抗原及免疫檢查點；泰國醫院或大學(Ramathibodi、Siriraj、Chulalongkorn) 利用 CTL、CIK、 γ δ T cell、CAR T cell 及樹突狀細胞的自家治療方式；及 Ramathibodi 醫院執行 BiTE 療法。

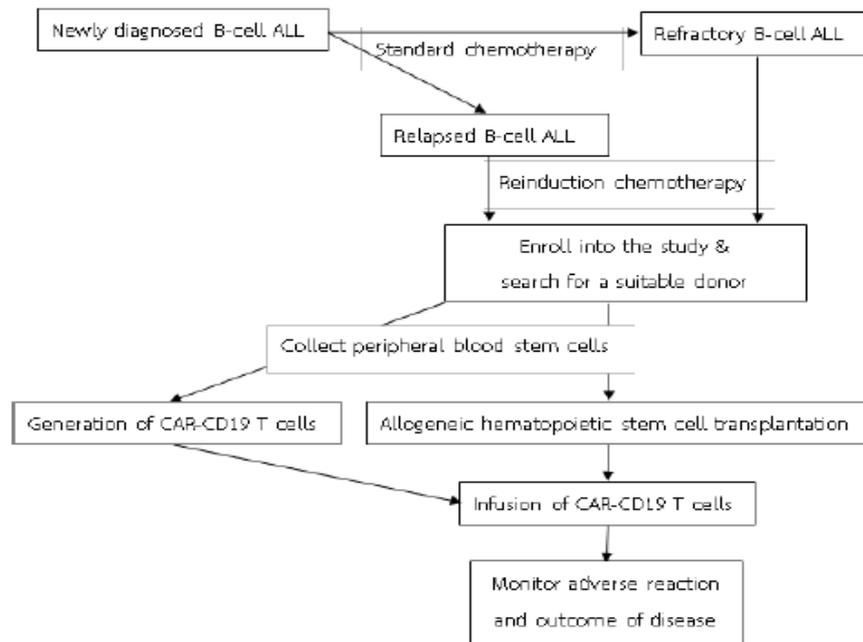
(二) 講者 Dr. Koramit Suppipat (Stem cell and Cell Therapy Center, Faculty of Medicine Chulalongkorn University, Thailand)

介紹 HLA 配型半符合 NK 細胞治療高危急性骨髓性白血病，目前對於急性骨髓性白血病治療方式為使用誘導化療，但若患者復發則使用同種異體之骨髓移植或是使用臨床

試驗藥物來治療，目前的治療有其限制如誘導治療失敗、捐贈者合適性及對於大於 60 歲之患者來說骨髓移植具極高風險的失敗及死亡率，故需要新的治療方法來對付復發型及高危急性骨髓性白血病。近年來，多種臨床前腫瘤模式的結果證明 NK 細胞對血液系統惡性腫瘤和實體瘤具毒殺能力，如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、大腸直腸癌、腎臟惡性腫瘤及黑色素瘤等，講者使用 NK 治療方式如下，健康捐贈者抽血後將 T 細胞去除並篩選出 NK 細胞進行擴增後再回輸病人體內，利用 NK 細胞的 killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) 辨識由病人表現的 HLA，藉由 KIR 與 HLA 間的失配，而控制 NK 於免疫反應中的活化及其同種異體反應。此試驗之收納病人條件包含 (1) 依 WHO 分類確診為急性骨髓性白血病，(2) 年齡大於 60 歲、細胞遺傳及基因分子檢測歸類為 poor risk、誘導治療失敗或復發者，(3) 不適合骨髓移植者，使用 NK 細胞之劑量約為 1×10^6 cells/Kg，最終 NK 細胞製劑的品質管控包含細胞數量、細胞存活率、細胞毒殺能力、T 細胞數量、梅漿菌檢測、革蘭氏染色、好氧及無氧性細菌培養、真菌培養及內毒素檢測。其結果顯示經過異體 NK 細胞治療有 30-50% 達到完全有效，HLA 配型半符合 NK 細胞治療則有 50-80% 的完全有效結果。

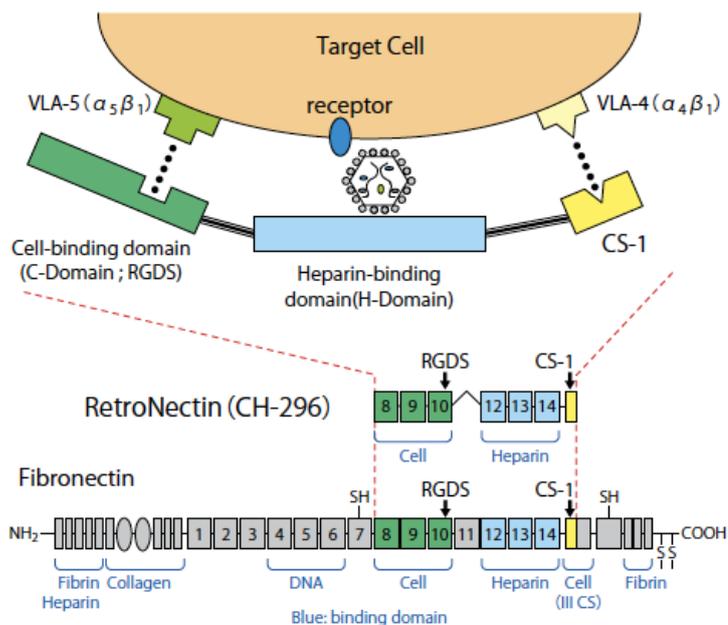
(三) 講者 Dr. Usanarat Anurathapan (Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand)

急性淋巴白血病 (ALL) 為兒童中常見的癌症，目前 ALL 的標準治療方法為化療和造血幹細胞移植 (HSCT)。然而，有些病人有復發/難治型問題，因為對化學治療劑沒有反應。講者介紹泰國醫院目前正在執行之第一及第二期臨床試驗，利用 CAR-CD19 T 細胞治療復發及難治型 B 細胞急性淋巴性白血病且小於 18 歲的病人，且須有合適捐贈者可做幹細胞移植的病人才納入，其流程如圖三，病人經過化療後進入本試驗，同時尋找合適的捐贈者，抽取健康捐贈者血液分離出細胞，利用 OTK3/CD28 活化 T 細胞，再利用反轉錄病毒攜帶建構好的基因序列帶入 T 細胞表現。



圖三、泰國 Medicine Ramathibodi Hospital 利用 CAR-CD19 T 細胞治療復發及難治型 B 細胞急性淋巴性白血病之流程圖

其過程使用 RetroNectin 試劑，RetroNectin 為一帶有重組人類 fibronectin 片段的試劑，包含三個功能區域，細胞結合區域(C-domain)，heparin 結合區域(H-domain) 及 CS-1 序列，病毒顆粒會與 H-domain 結合，目標細胞可藉由細胞表面之 VLA-5 及 VLA-4 分別與 C-domain 及 CS-1 結合，藉由上述之作用協助固定目標細胞與病毒顆粒，提升反轉錄病毒調控之基因傳導(圖四)。T 細胞將要施打於病人前須經過檢測，如 T 細胞的存活率須大於 70%，須有大於 10% 的 CAR-CD19 的 T 細胞，效價部分則是當以 20 作用細胞(effector)比上 1 目標細胞(target)須有大於 20% 的細胞溶解能力。而黴漿菌檢測，無菌性檢測皆須陰性。依目前六個臨床試驗知結果其 T 細胞的存活率落於 92-97%，平均有 18.5% 的 CAR-CD19 T 細胞，效價部分則為 45.1% 的細胞溶解能力，依目前的結果病人都處於病情穩定狀態，但仍需後續的追蹤。



圖四、RetroNectin 試劑

(四) 講者 Dr. 胡哲銘 (Che-Ming Hu) (Associate Research Fellow, Academia Sinica, Taiwan)

比爾蓋茲於今年曾發表言論表示客製化的癌症疫苗未來將可能帶來醫學上的革命，癌症細胞與正常細胞相比，可發現癌細胞表現許多特定的突變，目前初步的研究顯示，帶有這些突變的疫苗可以促使免疫系統產生可以尋找並攻擊癌細胞的 T 細胞，而科學家們正在將第一種個人化癌症疫苗商業化，如果可行，這種疫苗可誘發人體免疫系統通過其獨特的突變識別出特定腫瘤，從而有效地關閉癌症。且這種利用人體自然防禦能力，選擇性地破壞腫瘤細胞，與傳統的化療法不同，可降低對健康細胞的損害。2017 年有文獻指出利用腫瘤細胞特有的 neoantigen 進行疫苗接種可以擴增已存在之 neoantigen 特異性 T 細胞群，有利於控制腫瘤細胞，此篇文獻裡疫苗誘發的多功能 CD4 及 CD8 細胞可分別對抗 97 種 neoantigen 的約 60% 及 16%，然而此篇及其他相關研究也顯示 CD8 細胞可被誘發的機率明顯較低，另外須使用長片段胜肽疫苗，為了改善免疫原性、降低不良反應、安全性及易製程的特性，講者利用 PLGA 奈米粒子可提

升抗原特定之 CD8 陽性細胞，動物實驗小鼠試驗中，此奈米顆粒之疫苗可以對抗腫瘤的產生，其結果顯示以奈米顆粒的技術將有助於個人化癌症疫苗的使用。

三、Southeast Asia-Europe Joint Funding Scheme for Research and Innovation

(一) 講者 Mr. Jorge Cortell (CEO, Kanteron Systems, Spain)

介紹 RUTI，為一與傳統抗生物治療合併使用之皮下單一注射產品，用以治療肺結核的非活性(non-live)治療性疫苗，其作用機轉為引起多抗原(poly-antigenic)細胞反應對抗持久性桿菌(persistent bacilli)，此疫苗原料藥為生長於極端環境下的結核桿菌菌株純化出之細胞片段，主要原料以微脂體包覆，最終產品以凍晶乾燥保存於 5 度下可安定儲存至少 7 年。肺結核目前仍是全球重要之健康議題之一，為全球十大致死疾病之一，以 2017 年為例，有 1 千萬名確診之肺結核病人，而且將近四分之一的人有潛伏的結核菌，另外多重抗藥性結核菌 (MDR-TB) 亦為棘手的健康威脅，依世界衛生組織預估有 55 萬 8 千多名新病例對 rifampicin (為 TB 治療的第一線用藥) 有抗藥性。而以治療療程來說，現行治療的時程需花較長時間，以對藥物敏感的病人來說，須服藥至少 6 個月，而具抗藥性的病人則需服用長達 24 個月，而且具高比例的治療失敗及復發的案例。此治療性疫苗可以刺激宿主產生對桿菌(persist bacilli)的免疫反應，可達到快速且高成功率治療，降低復發情況且縮短 antitubercular 化療的時程。此疫苗已試驗於健康志願者及結核菌潛伏期轉化成開放性結核病之病人，目前於臨床前動物試驗及第一第二期臨床試驗顯示無嚴重的不良反應，顯示此疫苗的安全性。而第三期臨床試驗正於印度執行，預計於 2022 年可得到試驗結果，預計收納 140 位藥物敏感及多重抗藥性(DS-TB·MDR-TB)病人。講者也介紹他們具有 GMP 等級之 BSL3 的設施，可用於製造無菌生物製劑產品，可生產臨床試驗用及作為商業規模之原料藥生產，而最終配方調劑及無菌充填尋求地區性合作或是與全球化大公司合作。

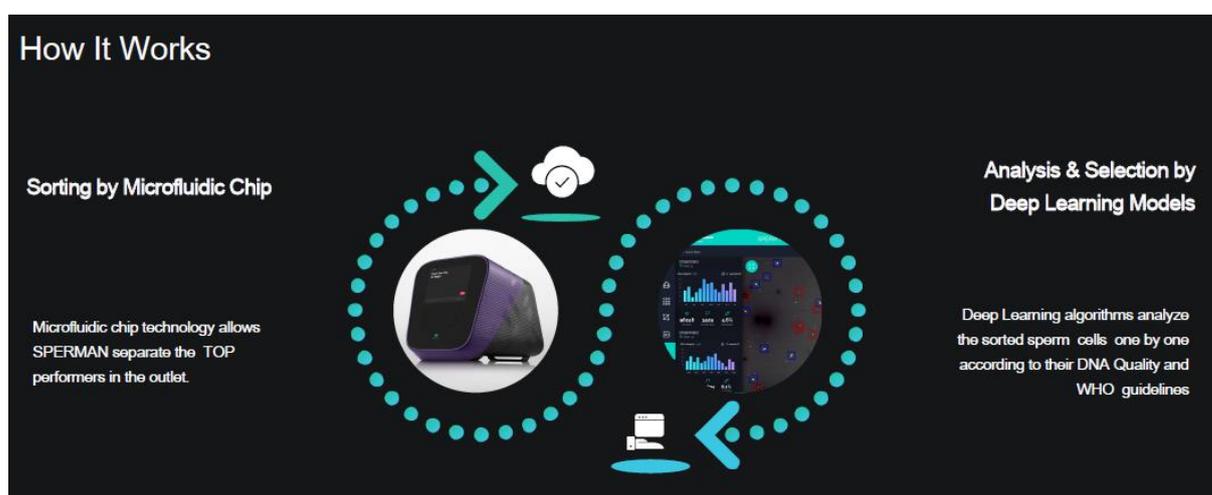
(二) 講者 Dr. Ibrahim Sozdutmaz (Ass. Prof. / Co-founder and director,
Erciyes University and Klonbiyotek Biyoteknoloji, Turkey)

此位講者來自於土耳其的 Erciyes University，具有基因及幹細胞中心，疫苗研究及發展應用中心，病媒疾病研究中心及藥品研發應用中心，有三位來自 Erciyes University 的教授共同成立 Klonbiyotek Biyoteknoloji Company，為一 biotechnology entrepreneurship company，其團隊專業包含病毒分離、疫苗研發、融合瘤技術、分子診斷及抗原抗體結合為基礎之診斷試劑，他們著重於針對傳染性疾病之疫苗研究，且建立以抗體為主之藥物，其公司具小規模之製造單位，可用於快速檢驗試劑及生產部分病媒疾病之診斷試劑，講者主要探討於亞洲及歐洲之病媒疾病，例如蚊子傳播疾病、黃熱病、瘧疾、登革熱、西尼羅病毒等，因全球暖化問題，從過去歷史到現在，病媒疾病的問題日趨嚴重，若無法控制全球暖化問題，病媒傳播疾病的問題未來會更嚴重，目前他們正在研發針對登革熱，利什曼病、瘧疾及埃及血吸蟲的疫苗，並研發易使用之診斷試劑及針對病媒傳播疾病之治療性產品。

(三) 講者 Mr. Burak Ozkosem (CEO, Pera Labs, Turkey)

講者來自 Pera Labs 此公司結合微流體 (microfluidic) 晶片及人工智慧技術以次世代分析技術提供人類生育能力之檢測及篩選，不孕症的治療花費昂貴且夫妻也會遭受心理的衝擊，一次基本的體外人工受精花費約 1 萬 5 千美金，而且全球平均來說大概約需要 5 次長達約兩年的療程，另外目前篩選精子的流程極為耗時，沒有經過 DNA 分析，其準確率也不高，而研究報導人類精液為多種危險病毒的藏身之處和繁殖地，過去醫學文獻顯示 27 種傳染性病毒的基因存在於精液裡，包含像茲卡病毒、伊波拉病毒、馬爾堡病毒、拉薩病毒、人類疱疹病毒第四型及水痘帶狀疱疹病毒等。而其中哪些病毒會在精液中保持活性，會持續多長時間，及在什麼樣濃度下，這些未知答案但影響性傳播的風險，同時對胚胎感染，先天性疾病，流產及流行病學傳播可能也具有一定的

影響力。此公司建立一套醫療器材可作為體外人工授精時精液分析，同時也建立診斷工具檢測精液卵子及胚胎，此套檢驗器材就是結合微流體晶片搭配高速相機及機器深度學習（圖五），為一非侵入性的 DNA 檢測，與其他公司的技術相比較，不需經過前處理，有較高的準確率可高達 95%，且自動快速化，僅需 1.5 個小時，除了在土耳其，目前於中國及美國均有合作夥伴，希望可以尋找亞洲地區的合作。



圖五、SPERMAN 儀器，用於生殖細胞檢查

（四）講者 Mr. Esra Agel (Project Manager, TUBITAK Marmara Research Center Material Enstitute, Turkey)

講者來自 BIOMES(Biological Diagnosis Molecular Engineered Systems)，說明全球的氣候變化不但會導致溫度改變及海平面上升，進而影響病原體的生長存活，對農業、森林、能源、供水及公眾健康都會有影響，像是病原體有可能經由物理性的媒介(水或土壤)間接影響人類健康，其部門致力於發展快速靈敏、且現場即時檢測這些因氣候變化造成疾病感染的微生物之檢測系統，這套檢測系統可以用於風險評估及環境監測。他們檢測的微生物如嗜肺性退伍軍人桿菌(Legionella Pneumophila)、創傷弧菌(Vibrio vulnificus)、霍亂弧菌(Vibrio cholera)、伯氏疏螺旋體(Borrelia burgdorferi)及 Cryptococcus gottli 等，將建立兩種檢測系統，分別為

Aptasensors(可使用電化學反應或比色分析法)及環介導等溫擴增分子偵測系統(LAMP-molecular detection system)，此檢測系統可以達到快速(分析時間約 30 分鐘)、靈敏、現場即時檢測、操作簡單不需實驗室級設備或儀器等優點，目前已完成的計畫如沙門氏菌(Salmonella)(圖六)、大腸桿菌(E. coli 0157)及結核菌(Tuberculosis)的環介導等溫擴增偵測系統及可攜式聚合酶連鎖反應儀器。期望尋求工程領域及生化或分子生物領域合作夥伴一起共同研發。

BIDMES[®]
RAPID SALMONELLA DETECTION KIT

KIT CONTENT (96 TESTS)

- Food Extraction Solution
- Isothermal Reaction Mix
- *Salmonella* spp. Detection Mix
- Positive Control
- Negative Control
- Nuclease-free Water

STORAGE
Lyophilized kit storage at 25 °C.
Kits storage after adding water at -15 °C to -25 °C.

BACKGROUND INFORMATION

Salmonella has emerged as one of the major foodborne pathogens that pose a serious public health problem. The genus is divided into more than 2500 serovars and many of these serovars are considered pathogens for animals and humans. The main sources of pathogen serovars are poultry products, meat products and vegetables.

The **BIDMES** *Salmonella* detection kits for the detection of *Salmonella* spp. are based on isothermal amplification technology, which is the fastest diagnostic technology currently used.

PRODUCT DESCRIPTION

BIDMES's Rapid *Salmonella* Detection Kit is designed for the detection of *Salmonella* spp. specific DNA in any food source based on the use of isothermal amplification technology. This kit is designed for use in diagnostic procedures. The detection of *Salmonella* spp. specific DNA is based on isothermal amplification providing a simple, reliable and rapid result for the detection of *Salmonella* spp.

ADVANTAGES

Simple: It is very easy to use. No need to be an expert to use.

On-site: It can be used in field work.

Rapid: 4-5 h to result. Think it saves your time.

Reliable: Prevention of false negative results by unique reaction mix.

Sensitive: 102 cfu/ml *salmonella* can be detected in food enrichment cultures.

Specific: Exclusivity was determined using more than 13 species of closely related organisms occurring in the same habitat.

Affordable: This kit is affordable to end-users and the health system.

WORKFLOW

Enrichment
~4 hours

DNA Extraction
~15 min.

Reaction Setup
~5 min.

Amplification
30 min

Results in <5 h.

圖六、快速檢測沙門氏菌之檢驗套組

四、Artificial Intelligence and Big Data in Medical Imaging

(一) 講者 Mr. Mark Punyani ty a (Co-Founder president , CEO, PhenoMx, Inc. , USA)

根據世界衛生組織的數據，全球多達 90% 的人口有限制的或無法獲得 MRI 使用機會，這與人民收入及可使用性(Availability)相關，即使具可用性也不代表易使用，且使用的密度於全球分布不均。而全球罹患慢性疾病的人口卻逐年升高，發展新的技術應用於精準醫療及診斷可以幫助減少慢性疾病的治療成本。如今可利用人工智慧之深度學習技術自動化處理及分析影像，以 MRI 為例，MRI 為一種可用以評估患者健康狀況的非侵入性、非電離性方法，且 MRI 為一種一種加速讀取及重建的技術，可同時生成多個參數圖，可作為一種篩選工作，且通過數據搜集與硬體脫鉤，可使 MRI 於不同的硬體平台使用，增加其運用的靈活性，將自動化分析加入成像過程，可以加速臨床的決策。此公司說明只需 20 到 30 分鐘的 MRI 掃描，可以區分人體於健康及疾病中的結構、組成和功能的指紋，再根據個人自身的基線或人口統計學特徵對組織分佈進行追蹤、監視和評估，可提供代謝異常的圖像，可作為肥胖，糖尿病，惡質症的生物標記，幫助個人化醫療的開發。講者以失智症為例，此類的疾病無藥物可以根治且進程緩慢，若利用所得到的 MRI 成像做數據化分析找出發生病變的腦部區域，有助於及早發現，及早介入治療。

(二) 講者 Assist. Prof. Krit Pongpirul, MD, PhD. (Faculty of Medicine, Chulalongkorn University ; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health ; Bumrungrad International Hospital, Thailand)

介紹利用人工智慧做胸腔 X 光(CXR)影像分析篩選病人是否有肺結核(TB)，肺結核在全球仍是主要的健康議題，尤其於開發中國家，為了及早正確的診斷出具肺結核的病人，CXR 為一主要的檢測工作，因為其具有高靈敏度，但不同的解讀者對影像的解讀據差異性，且會導致過度診斷(overdiagnosis)或診斷不足(underdiagnosis)的現象，最終會影響臨床的決策。講者介紹一神經網絡技術(deep convolutional neural network, DCCN)可用以監測及檢測肺結核，在先前的研究，將 2017 年美國國家衛生研究院 (NIH) 發佈的胸腔 X 光的數據資料及深圳醫院的胸腔 X 光兩套數據，以 DCCN 作分析，顯示不

同的區域數據會有顯著的特異性，例如深圳醫院來的數據包含 336 TB 及 326 正常 X 光數據用於 DDCN 建立，再將美國國家衛生研究院的資料作為第二套資料用於確認 DCCN 的分析能力，但分析結果則僅達到 36.51% 的準確率。但目前泰國開發出 TB 相關之自動化分類 (automated classification of pulmonary TB-associated radiographs, DAC4TB)，將前述的 DDCN 學習胸腔 X 光技術結合病人臨床症狀、痰液的抗酸性染色、檢體培養及 GeneXpert 資料，此技術的建立適用於臨床人員對治療的決策，不需如傳統培養法經過漫長等待才能決定治療方式。

五、Regulatory Updates on ATMPs

(一) 講者 Ms. Ruth Choo Ai Lee (Associate Director, Public Policy and Regulatory Affairs, United States Pharmacopeia, Singapore)

介紹美國藥典(USP)，美國藥典公約成立於 1820 年，為一個科學、非營利、非政府、私人、獨立和自籌資金的組織，總部位於馬里蘭州 Rockville，目前於新加坡、中國、印度、巴西具有分支，且於這五個國家設立實驗室，擁有約 800 位業界、政府機關、非營利組織及學術單位之外部專家，其任務為透過公共標準和相關計劃來確保藥品及食品的品質、安全性及利益以促進全球健康，至今已有近 200 年的歷史，USP 為以科學為基礎建立之標準，已被全球使用及依賴，除了制定藥品、食品成分、膳食補充劑的標準外，也參與標準設立之相關應用來改善全球公共衛生(圖七)。在藥品方面建立公眾品質標準來幫助藥廠生產具高品質之藥品，且從整個生產鏈中確保藥品品質、協助法規單位如何確保藥品品質及建立從業者和患者對醫療保健的信心。USP 支持醫藥之管理、使用及創新，包含(1)基於科學對藥物品質的期望，(2)專利到期後支持多廠商競爭之市場，以創造高品質的學名藥及增加藥品的獲取性，(3)提供製造和創新過程中的效率及法規可預測性，以驗證產品開發及製程的標準。對於創新之環境，USP 之作用如促進創新、支持市場進入、提升信任，以先進細胞治療為例，要求於開發過程中進行嚴格分析測試以確保品質，規範適用於廣泛產品之標準，例如無菌試驗，針對目標生物標誌物的活性測定，蛋白質檢測等。USP 亦加入亞太經濟合作組織，為藥

品供應鏈法規卓越中心，以傳播最佳標準、做法及指引來改善全球藥品供應鏈之品質及安全(圖八)，與美國食品藥物管理署合作進行培訓及執行供應鏈相關課程，包含 GMP、GDP、網路銷售、臨床及零售商執行、檢測及篩選技術等。

Areas of USP standard setting



圖七、USP 標準設立之應用領域



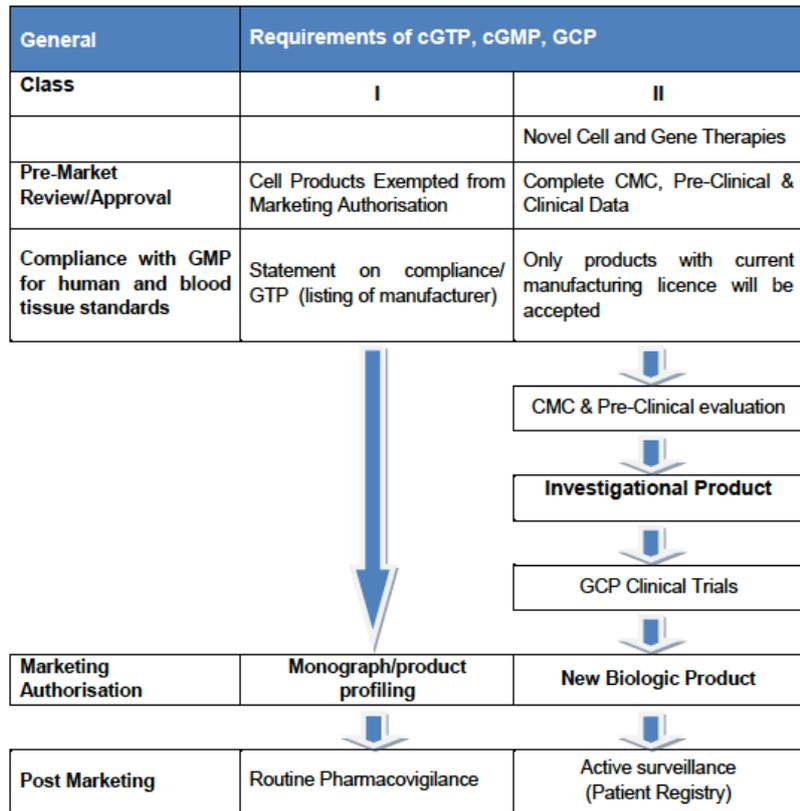
圖八、APEC Supply Chain Toolkit

(二) 講者 Ms. Hui Ming Chua (Senior Principal Assistant Director, Centre for Product registration, National Pharmaceutical regulatory Agency, Ministry of Health Malaysia)

馬來西亞將這類產品命名為細胞與基因治療產品(Cell and Gene Therapy Product, CGTP), 而非如歐盟命名為 ATMPs。CGTP 的特性包含(1)自體或異體來源之人類細胞經過製程製造,(2)可能結合非細胞之成分(3)這類細胞可能經過基因修飾,其類型如人類幹細胞、人類組織(皮膚、心血管、骨骼肌肉組織等)治療產品、人類細胞治療產品、基因修飾細胞治療產品、細胞為基底之癌症疫苗及免疫療法,及其他如淋巴球為基底之療法,樹突狀細胞等。細胞治療產品包含體細胞療法、幹細胞(胚胎幹細胞、造血幹細胞、間質幹細胞等);細胞免疫療法;基因治療產品則包含(1)含有重組核酸作為活性成分,用於調節、修復、替換、添加或移除基因序列,(2)其治療、預防或診斷作用直接與其所含的重組核酸序列有關,或與該序列的基因表達產物有關,但不適用於疫苗及化學合成之核酸。CGTP 亦包含與醫療器材結合之複合性產品。馬來西亞以風險等級分區來管理 CGTP,等級一為低風險產品,符合最小操作,需同源使用

(homologous use),製程不添加其他醫材,且不造成全身性作用,此類產品無須上市前審查或核准,但須符合 GTP。其最小操作定義為(1)組織:不改變組織原始相關特性,如該組織的重建、修復或置換等之處理。(2)細胞或非結構性組織:不改變細胞或組織的相關生物學特性的處理。

而等級二為較高風險之產品,不符合等級一之產品皆落入等級二的管理範圍,作為生物製劑管理,須符合 cGTP(圖九)。其規範亦提及製程相關如物料、病毒安全性、製程確效、品質管控、安定性等相關規範(圖十),其他如臨床試驗及上市後之監控也闡述於本規範內。



圖九、馬來西亞對細胞基因治療產品之風險管理機制

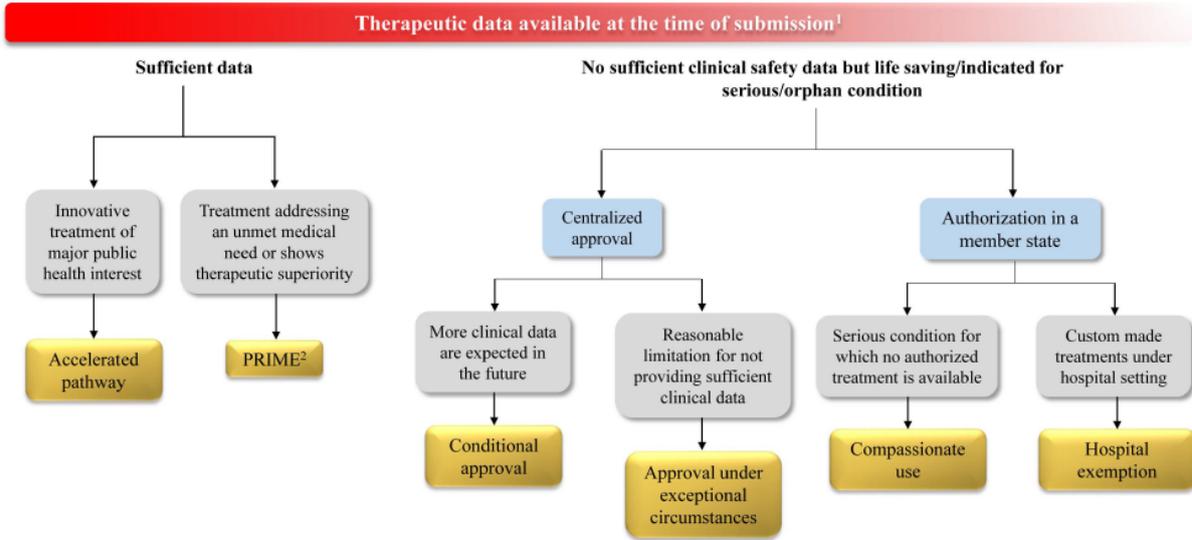
<p>For the quality documentation accompanying applications for marketing authorisation of a CGTP, special attention should be granted (but are not limited) to the following items:</p> <p>General information on active substance(s) Type of cell and culture concerned (tissues, organs or biological fluids from which cells are derived)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autologous or allogeneic • Geographical origin • Type of manipulation • Physiological function of the cells <p>Information related to the starting materials of active substance(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description of source organs/tissues <ul style="list-style-type: none"> - Age, sex, microbiological status, exclusion criteria and country of origin - Site, type, operating process, pooling, transportation, storage and traceability as well as controls carried out on sampling • Cell bank system derived from continuous cell lines <ul style="list-style-type: none"> - Relevant requirements as to manufacturing and control of cell bank • Viral safety evaluation & other adventitious agents <p>Information on the manufacturing process</p> <p>Information on quality control and process validation</p> <p>Characterisation of active substance (define critical product attributes, define and monitor/control all cell types in the product, establish proper specifications)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identity (species of origin, banding cytogenetics, morphological analysis) • Purity (adventitious microbial agents and cellular contaminants) • Potency (defined biological activity) • Suitability (karyology and tumorigenicity tests) for the intended medicinal use <p>Pharmaceutical development of finished medicinal product: Use of possible ancillary medical devices (bio-compatible polymers matrix, fibres, beads) in terms of bio-compatibility and durability</p> <p>Traceability: Traceability of the product from the donor to the finished medicinal product</p> <p>Specific requirements for xenogeneic cell therapy medicinal products</p>
--

圖十、製程 CMC 須檢附之資料

(三) 講者 Dr. Agne Vaitkeviciene (Foreign Affairs Associate Member, Lithuanian Biotechnology Association)

介紹歐盟關於 ATMP 的相關內容，提供加速核准的原因：針對疾病嚴重危急時又無常規治療方法時，提供潛在的治療方法、產品從開發到上市需耗時且成本高昂、讓病人及早使用此類產品以改善生活品質或生命危急情況，且在不影響收益及風險平衡的前提下，儘早解決未滿足的需求。可讓病患及早使用之路徑可依資料的完整度分為以下申請途徑，如加速核准、PRIME (PRiority Medicines)、有條件核准、恩慈療法等(圖十一)，其中加速評估及 PRIME，主要重點為下列三項：(1)減少對健康至關重要之創新藥物的評估時間。評估時間從 210 天減少到 150 天。(2)PRIME - 針對用以治療沒有其他治療方案的疾病，或在特定適應症方面顯示出優於當前治療方法的藥物。(3)早期的科學建議和加速評估的資格使病人可以及早使用。有條件核准主要為(1)讓具醫療迫切需求之藥品，可檢附比一般藥品較少的安全性及療效性資料時，可先行上市。(2)有效期為一年，可檢附新的臨床資料獲得再次核准。罕藥認定則為(1)針對治療於歐洲發病率不超過萬分之五的疾病，或該產品的市場營銷不太可能產生足夠的回報來證明其開發所需的投資是合理的。(2)每種特定適應症具為期 10 年的市場獨占權，若獲得兒科研究計劃 (Paediatric Investigation Plans, PIP) 後，可延長兩年的獨占權及減免可能的行政費用。

EMA 於 2008 年開始實施 ATMP 法規後，一般 ATMP 必須遵守集中(centralized)程序得到銷售許可，意味著必須符合與其他藥物相同高標準之法規要求，如 GMP 生產，樞紐性臨床試驗或兒科研究計畫等。但這些要求對於像學術單位來說，在有限的法規專業、經費及人力下是一大門檻，因此有了“醫院豁免”之辦法，允許歐盟成員國可在各自領土內使用特定 ATMP，而無需獲得銷售許可。此辦法僅適用於醫院環境下為特定病人制定的 ATMP，此類產品由醫生負責生產，且只能在生產該產品的成員國內使用。而此類 ATMP 仍須符合授權該藥品的國家品質、可追溯性和藥物監視等要求。



圖十一、ATMP 於歐盟之核准途徑

肆、心得與建議

1. 學習國際再生醫療產品之法規，提升我國對再生醫療產品品質、安全、療效的管理，提升國內法規及審查水平。

本次會議學習到不同國家對再生醫療之研發、法規規範與管理模式，針對不同類型產品因風險不同，於法規考量管理政策也有所差異，也學習到國外目前正在研發之再生醫療相關臨床試驗及產品，有鑑於再生醫療產品相對於其他藥品特殊性與複雜性，國內目前制定「再生醫療製劑管理條例(草案)」，後續將擬訂 6 項子法規，包含：再生醫療製劑查驗登記審查準則、再生醫療製劑優良製造及運銷準則、上市後安全監視辦法等，以強化再生醫療產品的管理規範。未來法規的研擬或查驗登記審查仍可參考各先進國家之規範，持續優化我國管理方式；也應持續辦理相關教育訓練，提升國內審查人員對再生醫療產品相關專業知識，掌握國際最新法規；建立與業者雙向溝通之平台，考量病人治療權利及用藥安全，建立審查與實務之平衡，確保產品高品質、高療效以造福國內病人。

2. 推動國內人工智慧與生技醫療產業結合，提升我國跨領域產業發展。

全球正邁入人工智慧之浪潮，除了運用於電子產業，許多機器深度學習模式已開發且運用於醫療產業，美國 FDA 近兩年也核准人工智慧醫療產品，像是 Viz LVO 分析電腦斷層攝影之圖像，偵測可能的大血管阻塞，且可即時通知醫療人員該病人可能具中風之風險，同一家公司之另一產品 VizCTP 則可計算大腦血液速度、體積等參數，有助於評估中風之嚴重程度。另有以人工智慧演算法分析視網膜影像，判斷病人是否有糖尿病視網膜病變。人工智慧演算亦可用於病理判斷，可運用於癌症診斷。知名科技大廠如 google、微軟等近年於國內成立人工智慧研發中心，招募國內工程師，顯示國內具有人工智慧相關之優秀人才，應積極推動國內人工智慧於生技醫療產業之發展，提升產業競爭力及價值，且結合台灣高品質之醫療技術及水準，有助於國內產業之升級及轉型，更具國際競爭力。

3. 持續派員參加國際會議，或於國內舉辦國際性會議、產業界交流活動，增進我國與國際之交流。

本次會議為泰國政府底下之一公共組織所主辦，其整體會議主題牽涉廣泛，除了有與國際交流性質之演講，另有許多會議探討泰國本身於農業、生技及醫學展業發展之討論，且會場參展之組織或公司來自許多國家，如泰國、中國、日本、新加坡、印度等，經由本次會議可窺見泰國正積極推動其生技醫藥產業，延攬各國優秀學者、國際藥廠或國外相關產業之合作，甚至於泰國本地設廠，而台灣本次參與人數並不多，未來應多鼓勵國內法規單位、學術單位或業者參加此類國際性活動或主辦相關會議，除了能促進與國際合作，提升國際能見度，亦能提升國內產業發展之水平，吸引外商來台合作並使國內研發之市場有機會擴及全球。

4. 加強國內之產學互動與結合，建立跨部會合作。

- (1) 教育研究：延攬優秀學者提升國內專業研究，設立跨領域課程，提供學生多元學習，強化學校與產業交流及合作，如產學合作計畫或提供學生企界實習機會，培育跨領域之優秀人才。
- (2) 醫療診斷：隨著轉譯醫學進展，各種組學定序技術（包含基因、代謝、微生物及蛋白質定序）越趨成熟，國際廠商與新創公司紛紛加入精準醫療之布局，且國內具備優良醫療體系，可善用臨床醫學優勢，發展創新臨床檢測方法，本署亦公告了「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務(LDTS)指引」，供相關實驗室作為品質管理作業流程之參考。臨床實驗室服務的市場規模日趨成長，原因如全球人口老化、癌症發生率增加、健康意識抬頭等，帶動預防性檢測及早期診斷的需求，若能創新各類檢測，將促進我國醫療轉型及精準醫療相關產業，如定序工具及檢測平台、醫學檢測分析及診斷、數據分析之軟體及其周邊產業之發展。
- (3) 政策推動：加強各部會與產業交流，了解國際趨勢及國內產業研發面向及困境，建立各部會整合計畫，完善國內之法規及投資發展環境，輔導業者研發並提供相關法規建議之機制，建立有善的人才、技術、法規及資金環境。另可強化本國優勢，除了前述之醫療產業外，國內具優良之半導體、顯示器及光電產業基礎，近年為維持競爭優勢，已投入智慧製造之轉型發展。目前細胞治療產品之製程，有報導指出依現行的製程方式，用於一個病人之成本超過 10 萬美元，其高成本也反映於現行細胞治療產品之高治

療價格上，且因細胞治療產品之複雜性，製程過程較過去傳統生物製劑步驟繁瑣，即使由高度專業人員操作，其失敗風險仍比傳統生物製劑高，若能將智慧製造模式導入生醫產業，將有利於產品品質管控且能降低製造成本，達到病人使用之可近性。

伍、會議議程與照片

議程 (上午)

September 25, 2019 R213	September 26, 2019 R220	September 27, 2019 R213
<p>9:30 - 10:40</p> <p>Trends & Opportunities in Digital Health Market</p> <p><u>Panelists</u></p> <p>Mr. Akshat Kshetrapal Director Rockstart Health Accelerator, The Netherland</p> <p>Dr. Phichai Rattanarojsakul, MD Deputy ECO, Chief Innovation Officer Bangpakok and Piyavate Hospital, Thailand</p> <p>Asst. Prof. Korpong Rookkapan, MD Executive Consultant, Bumrungrad International, Thailand</p> <p>Moderator</p> <p>Mr. Mark Punyanitya Co-Founder, President, CEO PhenoMx, Inc., USA</p> <p>11:30 - 12:30</p> <p>Key Session : Cancer Immunotherapy</p> <p>Prof. Suradej Hongeng, MD Department of Pediatrics Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand</p> <p>Dr. Koramit Suppipat, MD Stem Cell and Cell Therapy Center, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand</p> <p>Dr. Mutita Junking Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University, Thailand</p> <p>Dr. Suleepon Uttamapinan Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand</p> <p>Dr. Unsanarat Anurathapan, MD Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Mahidol University, Thailand</p> <p>Dr. Che-Ming Hu Associate Research Fellow, Academia Sinica, Taiwan</p>	<p>9:30-12:30</p> <p>Southeast Asia-Europe Joint Funding Scheme for Research and Innovation</p> <p>Mr. Hans Westphal Service Delivery Manager The SEA-EU JFS</p> <p>Mr. Fabienne Dumoulin Associate Professor, Gebze Technical University, Turkey</p> <p>Mr. Jorge Cortell CEO, Kanteron System, Spain</p> <p>Mr. Esra Agei Project manager, TUBITAK Marmara Research Center Material Enstitute, Turkey</p> <p>Ms. Olga Rue Claros CEO, ARCHIVEL FARMA, S.L., Spain</p> <p>Dr. Ibrahim SOZDUTMAZ</p> <p>Ass. Prof./Co-founder and director Erclyes University and Klonblyotek Blyoteknoloji, Turkey</p> <p>Mr. Burak Ozkosem CEO, PERA LABS, Turkey</p>	<p>9:30-10:20</p> <p>Current Landscapes of Biologics Drugs In Thailand</p> <p>Dr. Panit Kitsubun Plant Operation Director and Research and Development Director, National Biopharmaceutical Facility, Thailand</p> <p>10:30 – 12:00</p> <p>Artificial Intelligence and Big Data in Medical Imaging</p> <p>Mr. Mark Punyanitya Co-Founder, President, CEO PhenoMx, Inc., USA</p> <p>Assist. Prof. Krit Pongpirul, MD, MPH, PhD. Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health</p> <p>Assoc. Prof. Dr. Nipon Theera-Umpon Biomedical Engineering Institute, Chiangmai University, Thailand</p>
Lunch		

議程 (下午)

September 25, 2019 R220	September 26, 2019 R213	September 27, 2019 R213
<p>13:30 – 15:00</p> <p>APEC Rare Disease Network : A Multisectoral Collaboration Solving the Challenges of Rare Diseases</p> <p>Prof. Matthew Billgard Chair, APEC LSIF Rare Disease Network; Director, eResearch, Queensland University of Technology (QUT), Australia</p> <p>Prof. Dr. Vorsuk Shotelersuk Director, Center of Excellence for Medical Genomics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand</p> <p>Prof. Duangrudee Wattanasirichaigoon, MD Professor of Pediatrics, Chief of Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Deputy Dean for Graduate Education Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital</p> <p>Mr. Kosol Kongngamkam Head of Market Access Head Sanofi-aventis (Thailand) Ltd.</p>	<p>13:30 - 15:00</p> <p>Cell and Gene Therapy Development : Research to Market</p> <p><u>Panelists</u></p> <p>Dr. Kusuma Kunavongkrit, MD. CEO, Better Being Hospital, Thailand</p> <p>Dr. Agne Vaitkeviciene Head of Research and Development, Life Sciences Verita Healthcare Group Ltd., Singapore</p> <p>Dr. Jan Aleksander Krasko Chief of Manufacturing, Froceth Senior Scientist, National Cancer Institute Lithuania</p> <p><u>Moderator</u></p> <p>Dr. Sumol Pavittranon Advisor, thiland Center of Excellence for Life Sciences</p> <p>15:10 - 16:30</p> <p>Partnering Opportunities with Asian investors : What Asian Investors are looking for ?</p> <p><u>Panelists</u></p> <p>Mr. Wichien Cherdchutrakuntong Federation of Thai Industries, Thailand</p> <p>Dr. Dieter Trau Dean, AIT School of Engineering and Technology Director, AIT Entrepreneurship Center Asian Institute of Technology, Thailand</p> <p>Dr. Young Guk Cho CEO, Global Venture Network, Korea Moderator</p> <p>Dr. Sarayoot Eaimkhong Senior Consultant Technology Management Center, National Science and Technology Development Agency (NSTDA)</p>	<p>13:30 – 16:30</p> <p>Key Session: Regulatory Updates on ATMPs</p> <p>Ms. Ruth Choo Ai Lee Associate Director, Public Policy and Regulatory Affairs United States Pharmacopeia (USP), Singapore</p> <p>Mr. Wittawat Viriyabancha Bureau of Drug Control, Thai Food and Drug Administration</p> <p>Dr. Shu-Han Su Reviewer, Taiwan Food and Drug Administration</p> <p>Dr. Agne Vaikviciene Foreign Affairs Associate Member, Lithuanian Biotechnology Association</p> <p>Ms. Hui Ming Chua Senior Principal Assistant Director (Biotechnology & Biosimilar) Centre for Product Registration, national Pharmaceutical Regulatory Agency, Ministry of Health Malaysia</p>



與其他講者於會場合影

由左至右為 Agne Vaitkeviciene(Lithuanian Biotechnology Association),
Hui Ming Chu (National Pharmaceutical regulatory Agency),
蘇珣涵(台灣食品藥物管理署),
Wittawat Viriyabancha (Thai Food and Drug Administration),
Ruth Choo Ai Lee (United States Pharmacopeia, Singapore)