

細胞治療的發展脈絡與未來展望

文／孫立易 花蓮慈濟醫院基因暨幹細胞研製中心主任

輸血及骨髓移植為目前最常見且廣為人知的細胞治療。目前法規上定義的細胞治療，泛指從人體取得細胞，經體外擴增其數目後，再回輸人體，取代失去功能的組織或細胞的一種醫療技術。由於這樣的體外擴增細胞數的過程，類似於化學藥物製造，但卻又有諸多差異，海內外許多研究機構已有相關法令以管制及監控，隨著科技不斷發展，相關規範也與時隨之跟進進化，其中值得一提

的就是將細胞治療技術與基因治療技術結合，開發出原先不存在於人體內的特殊功能細胞，例如可以用於治療血癌或淋巴癌的嵌合抗原受體 T 細胞療法 (CAR-T)，即屬於此類。

CAR-T 療法簡單講，就是先委託醫院實驗室（須符合 GTP 人體細胞組織優良操作規範）從患者身上抽取並凍存大量的免疫 T 細胞，再以超低溫空運到海外由符合藥品優良製造規範 (GMP) 的



花蓮慈濟醫院執行首例 CAR-T 治療，二〇二三年三月二十七日將病人周紹賓醫師體內萃取出的 T 細胞，專機送往瑞士進行基因改造製程，行前由基因暨幹細胞研製中心孫立易主任檢視確認簽核。攝影／黃思齊



二〇一九年九月九日花蓮慈院基因暨幹細胞研製中心揭幕啟用之前，孫立易主任為前來祝福的主管與貴賓導覽介紹各功能室。攝影／黃思齊

實驗室進行加工。其技術原理為，以基因改造技術讓 T 細胞表面出現原先不存在但可以辨識癌細胞的抗體，就可以藉此工具讓加工後的 T 細胞去辨識癌細胞並加以攻擊。該基因改造成功的細胞會再於該 GMP 實驗室進行體外擴增至有效的劑量（細胞數）後，再次空運回原先醫院的 GTP 實驗室，並暫存於零下一百九十六度 C 的環境下，經過藥師及醫師覆核後，由主治醫師讓病人在最適合的治療時間點，開始進行解凍、核對、回輸、觀察及追蹤等醫療作業。通常整

個療程可能會需要二至六個月的時間，才能放心讓患者出院回家，並需要後續持續追蹤至少一年以上的時間，才能確定患者的症狀改善並確定治癒。CAR-T 研發受到癌症治療醫學界極高的期待，但由於運用到新穎的基因改造技術，為了確保其安全性無虞，現在法規規範相關的製造紀錄需要保存到三十年，嚴謹程度堪稱世界之最。

花蓮慈濟醫院從數十年前開始發展骨髓捐贈開始，就將細胞治療作為慈濟醫療志業的特色重點發展項目。所謂「工

欲善其事，必先利其器」，為了確保給予病人的細胞製劑是安全無虞的，早於二〇〇三年就率全臺灣醫學中心之先，啟用了首間符合人體細胞組織優良操作規範 (GTP) 的細胞製劑製備實驗室（基因暨幹細胞研製中心），當時也執行了全球首例 CD34+ 造血幹細胞治療腦中風的臨床試驗，證明該療法安全且有效。此治療成果亦因此被特管辦法（特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法）正面表列為全臺各醫院可申請的細胞治療技術，足見當初這樣創新的醫療臨床研究是多麼地具有創新性及重要性。

近二十年來，醫療科技的發展與運用更是風起雲湧。現今政府修改特管辦法，開放自體細胞治療，花蓮慈院為了保障東部民眾就醫權利及提升患者安全

性，除了重資自海外引進最新細胞製造設備外，亦自行開發細胞製劑相關檢驗能力，東部唯一的醫學中心也具備國際級的細胞治療水準與實力。

目前花蓮慈院基因暨幹細胞研製中心（以下簡稱研製中心）是臺灣醫院中，少數同時擁有「細胞製備場所」、「周邊血組織保存庫」及「CAR-T 基因改造前細胞處理及儲存實驗室」三項資格的 GTP 實驗室，也是目前唯一使用「細胞操作專用隔離手套箱」製造間質幹細胞且通過衛福部許可的實驗室。此外，除了使用設備高於同業安全要求標準外，目前花蓮慈院研製中心在細胞製造文件管理系統上，也下了很大的工夫去建置。

特別的是，為何花蓮慈院研製中心在硬體設備外，相較於其他細胞製備場



研製中心是臺灣目前唯一使用「細胞操作專用隔離手套箱」以製造間質幹細胞的實驗室。圖為二〇一九年中心啟用前所攝。攝影／楊國濱



研究人員在高規格的作業環境下進行幹細胞實驗。攝影／黃思齊

所，更加重視軟體及管理系統呢？這是因為細胞製劑的製造，有別於傳統藥物製造，每批製造的細胞來源來自於不同的個體（人），而不是來自於化學原料，所以其所製造出來的細胞製劑，就可能有較大的治療效果差異。而實驗室為了在這樣先天差異的條件下，仍盡力提供給每位病人品質穩定的細胞製劑做治療，就必須詳實的記錄，從組織採集、運送、製造、凍存、運送、回輸、追蹤等所有數據，來確保每位患者都可以得到一定品質以上的治療。

自建立之初，花蓮慈院研製中心就在文件管理系統上都以國際 PIC/S GMP 標準做為自我規範要求，在製造紀錄上務必做到 5W2H，也就是 Who（誰的細胞、由誰操作）、What（用什麼設備及耗材藥品做了什麼事）、When（時間）、Where（地點）、Why（目的）、How（方法）、How much（數量）。而近期已經開始進行無紙化系統管理，除了更加



攝影／楊國濱

環保外（細胞製備資料須保存十年、CAR-T 資料須保存三十年），也可最大程度避免人員記錄錯誤，進而更提高患者的細胞治療安全及品質保證。🌱