



財團法人
食品工業發展研究所
Food Industry Research and Development Institute

生物資源保存及研究簡訊

第31卷第4期

中華民國 107 年 12 月發行

補助單位：經濟部技術處 / 執行單位：財團法人食品工業發展研究所

本期內容

中心新聞

1

- ◎ 食品所舉辦「2018 微生物組 microbiome 產業應用研討會」

管理新知

3

- ◎ ISO 17034:2016 對標準物質生產者能力的一般要求
- ◎ 細胞治療特管辦法實施介紹
- ◎ 日本 iPSC 臨床治療發展現況
- ◎ 人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP) 之簡介
- ◎ 細胞治療產業趨勢及食品所優勢

食品所舉辦「2018 微生物組 microbiome 產業應用研討會」



圖 1、2018 微生物組 microbiome 產業應用研討會於 107 年 11 月 29 日假集思台大會議中心舉辦，來自產學研各界計 45 個不同單位的熱烈參與。
(圖：生資中心邱世浩研究員提供)

自 2008 年國際開啟微生物組 microbiome 相關研究後，全世界興起微生物組新創產業，並聚焦在人體健康、醫療、環境、畜產等產品開發，同時帶動周邊產品包括樣品收集、微生物分離培養、次世代定序等試驗分析檢測事業的興起，預估於 2022 年將高達 521 億美元。若以微生物組研究與人體健康相關產業，未來市場將開創全新的健康概念，並可能翻轉醫療、製藥、醫學檢測、食品及營養等產業的發展。

今年本所在經濟部技術處指導下主辦「微生物組 microbiome 產業應用研討會」，於 107 年 11 月 29 日假集思台大會議中心舉辦。在此研討會中以產業應用為主軸，邀請醫療、營養保健、生

態、環境、畜產及產業應用工具平台等領域產學界專家，蒞臨分享成果與共同討論產業未來可能的研發方向。本次研討會吸引共計 120 位與會者，來自 32 個生技相關領域公司及 13 個學研單位。

本所廖啓成所長致辭時表示，在邁入微生物組產業發展的紀元，食品所集結微生物專業技術研究團隊，聚焦微生物組關鍵技術平台的建立，並以產業需求為導向，發展微生物組產業化服務平台，期待能協助產業從法規面、市場面及技術缺口開展。雀巢新加坡研發中心 Ananta 博士分享雀巢如何以腸道菌相研究，評估母乳果寡糖對嬰幼兒腸道保健之效益，並創新以菌相研究探討生咖啡發酵的風味，尋找最佳的



圖 2、食品所廖啓成所長致辭時表示，本所集結微生物專業技術研究團隊，聚焦在微生物組關鍵技術平台的建立

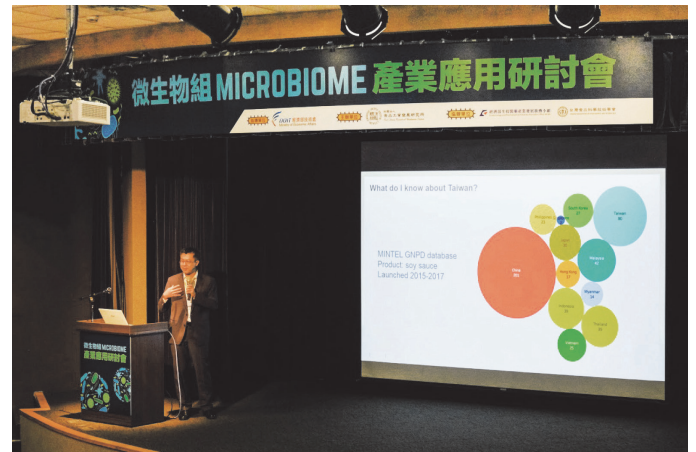


圖 3、雀巢新加坡研發中心 Anata 博士分享雀巢公司在微生物組的研究成果

菌相組合，期待發展出風味特殊適口性極佳且品質穩定的咖啡，強化雀巢的咖啡品牌。林口長庚醫院臨床醫師邱政洵教授分享在近年醫療行為中，應用微菌叢植入技術 (FMT, fecal microbiota transplantation) 已經能有效治療反覆性梭狀難治桿菌感染。香港中文大學黃憲達教授以生物資訊專長投入腸道菌相研究，發現台灣肥胖族群的菌相態樣，期待未來能應用此態樣助於保健產品的研發，改善肥胖降低疾病之風險。

中央研究院生物多樣性中心湯森林副主任及成功大學環境工程系吳哲宏副教授分別從生態及環境方面，利用微生物相的分析

了解在珊瑚群及汗水中微生物在複雜的生物系統中，關鍵微生物 (keystone species) 對生物系統的重要性。在畜產的應用領域，生合公司菌種研究所林金生所長分享國際間趨向畜禽的無藥養殖，也就是減少抗生素的使用，因此公司運用益生菌作為飼料添加物，並評估益生菌對畜禽腸道菌叢的影響，未來朝向找到調整畜禽腸道菌相而增加換肉率，提供無藥養殖新藍海市場。

微生物組的另一項新興產業，就是提供微生物組及其生態系統的分析平台，及運用培養體學技術分離出一般實驗室中難以培養各式微生物。台達電子林岳

輝經理介紹研發團隊透過次世代序列的數據分析菌相消長，解析代謝路徑的相關性，期待更多產學的共同合作，讓分析平台累積經驗增加其靈敏度及可用性。本所陳慶源資深研究員以微生物組產業服務平台為主軸，介紹本所建構的三項技術平台，從生物資訊的數據分析、培養體學技術平台及體外培養系統，支援產業發展可調控微生物組的產品，讓現階段微生物組的研究，能從基礎延伸到可商品化，期待本所在產業化的技術水準跟經驗，能將學研的成果落實產品的開發，以成就台灣的微生物組產業。

(文：生資中心陳倩琪資深研究員)



圖 4、林口長庚醫院臨床醫師邱政洵教授分享微菌叢植入技術在臨床應用上的效益



圖 5、香港中文大學黃憲達教授以生物資訊專長投入在肥胖者腸道菌相的相關研究

ISO 17034:2016 對標準物質生產者能力的一般要求

生資中心 / 研究員
劉意如

國際標準化組織 (ISO) 已發布了 ISO 17034: 2016 關於參考物質生產者 (RMPs) 能力的一般要求。此標準經過 ISO 合格評定委員會 (ISO/CASCO) 和 ISO / REMCO 聯合工作，在兩年內完成了至 ISO Guide 34 轉型成為新的標準，且其結構已與其他 ISO 系列標準保持一致。ISO 17034: 2016 取代 ISO Guide 34: 2009，在條文中更清楚地闡述了參考物質 (RM) 生產的要求，詳細說明了參考物質的要求和認證參考物質 (CRM) 的附加要求。

一、轉換 ISO Guide 34 需求

以往參考物質生產的最低要求記載於 ISO Guide 34: 2009 中。本文件由國際標準化組織標準物質委員會 (ISO/REMCO) 制定，並已被認可機構做為用於參考

物質生產者 (RMPs) 的第三方評估。基於 ISO 內部規則使該文件作為指南文件而非標準，因而阻礙了其國際間相互承認程度，因此 ISO/REMCO 在 2014 年決定將 ISO Guide 34 正式轉換成為標準，由 ISO 合格評定委員會 (ISO/CASCO) 和 ISO/REMCO 成立聯合工作小組，協力合作完成 2 年內完成轉型的重要目標。

自 2008 年以來，ISO/CASCO 所規範的標準，皆採用 ISO/IEC 17000 系列的新的架構標準。除了 ISO Guide 34，也進一步規劃以新架構修訂 ISO/IEC 17025: 2005，用以確保標準的一致性，此有助於 RMPs 能力及測試和校正實驗室能力更進一步的向上提升。此外，ISO Guide 34: 2009 與一些其他指導文件也同步進行調和，包括 ISO Guide 30: 2015(參

考物質 - 選定的術語和定義)、ISO Guide 31: 2015(證書、標籤和隨附文件之內容) 和 ISO Guide 35: 2017(參考物質 - 驗證之通用及統計原則)。ISO Guide 34: 2009 如期在 2 年內轉換為 ISO 17034: 2016，新標準於 2016 年 11 月發布，取代 ISO Guide 34: 2009。

二、主要變化

從 ISO Guide 34: 2009 到 ISO 17034: 2016 的轉換過程中各項條文中的主要變化說明如圖 2，簡單概述 ISO 17034: 2016 對 RM 生產機構的一般要求，同時進一步提出 ISO Guide 31 和 35 中的概要指導，用以符合 ISO 17034 的要求，但也不排除可以採用其他替代方法。此外，相關標準例如測量活動主要與 ISO/IEC 17025 相關。ISO 15189 則被提及可作為醫療部門的 ISO/IEC 17025 的取代標準，亦由此強調了 ISO/IEC 17025 的通用特性，其羅列出了適用於所有實驗室的要求。

1. 適用範圍

ISO 17034: 2016 規定了 RMPs 能力的一般要求，其涵蓋了所有類型的參考物質生產形

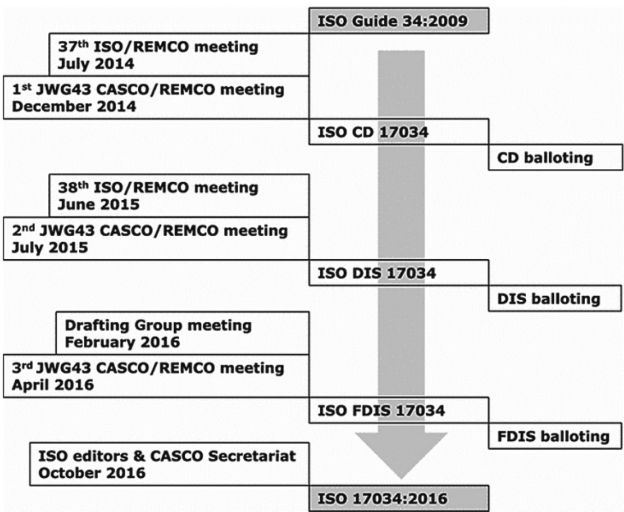


圖 1、ISO Guide 34: 2009 轉換為 ISO 17034: 2016 之過程 [Trapmann, et al, 2017]

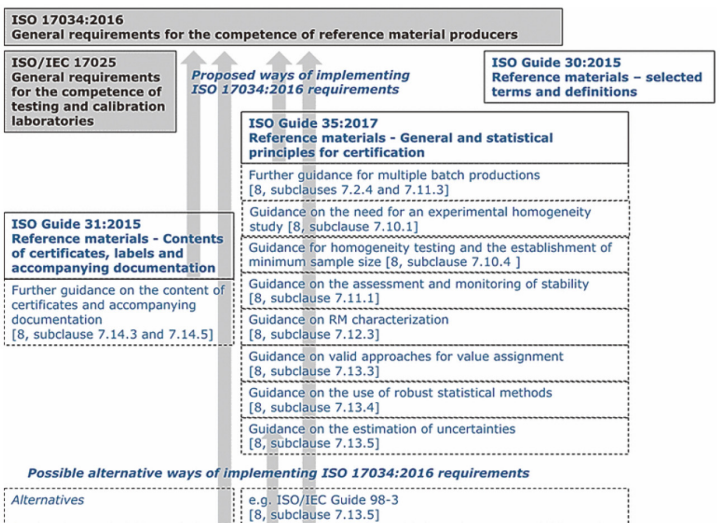


圖 2、ISO 17034 的結構及與其相關的其他 ISO 文件之關係 [Trapmann, et al, 2017]

式，包括 RM 及 CRM。同時闡明了監管機構和認證機構也可以使用 ISO 17034: 2016 來評估 RMPs 的能力。

2. 參考規範

以標準而言，ISO/IEC 17025 是 ISO 17034 的唯一採用的參考標準，如圖 2 所示。其他 ISO Guide 文件則可作為實施 ISO 17034 的指導文件。當 ISO 17034 建議的方法並不是詳盡無遺時，亦接受其他方法。另外先前 ISO Guide 35 中強制性的某些關鍵要求已移至 ISO 17034。

3. 術語和定義

ISO 17034: 2016 涵蓋了 RM 和 CRM 的生產。雖然在起草 ISO Guide 34:2009 時仍然存在爭議，但利益相關者現在同意僅在一個國際標準中同時滿足 RM 和 CRM 的需求。

4. 一般要求

CASCO 文件的新通用架構主要影響組織進行生產與品質管理的順序。首先要求合約事項的審查、組織的公正性及保密性的要求，其次是資源、技術的要求，再來導入品質管理系統。關於公正性，ISO 17034: 2016 的主要重點是保障 RMPs 的公正性，而在 DIS 投票階段後，原本有關責任和財務資源的子條款則被刪除。

5. 結構要求

ISO 17034: 2016 中使用了 ISO/CASCO WG44 提出的措辭，其中負責 ISO/IEC 17025 的修訂，因此針對組織內外部的溝通進行要求，例如 RMP 管理層應確保建立內部和外部溝通機制、就管理系統的有效性進行溝通，以及滿足客戶和其他要求的重要性將傳達給 RMP 人員。

6. 資源需求

需要注意的是對於 ISO/IEC

17025 的認證不是強制性要求的，但 RMP 必須確保在生產參考物質時的所有量測工作，能滿足 ISO/IEC 17025 的所有相關要求。

7. 技術和生產要求

條文中首先列出 RM 的要求，其次列出 CRM 的具體附加要求。因此對於生產 CRM 除了需要遵循 RM 的一般要求，還必須滿足 CRM 的特定要求。新版條文在附錄中以表格呈現兩種 RM 在不同章節的要求條件。例如對於「特性描述」與「特性值之指定」在 CRM 是必要條件，在 RM 則屬於當有指定特性值才需要符合。

8. 管理系統要求

管理要求基本上是依循 ISO 9001: 2015 版本。選項 A 描述依循 ISO 17034 中所載明的管理要求，而選項 B 則是指直接使用 ISO 9001 作為管理要求準則。

三、重要變化

一般要求包括新增有關公正性的要求。公正性係指 RMPs 須無利益衝突，不會造成對 RMPs 活動產生影響，例如 RMP 工作人員應免於財務壓力。第二個新增要求是 RMPs 如何解決與對應風險和機會所帶來的挑戰。這也是由新的 ISO 架構所發展出來的要求，目前仍有待觀察如何在 RMPs 中實施。另外新版要求已經明確解決了多批次的生產問題。亦即每當 CRM 的檢測或品管數據是基於先前批次的屬性時，仍需要驗證這些數據是否仍然適用，除非科學證據或以前的經驗可以證明某些特定的屬性表現出充分密切相關，能夠充分提供同質性的證據。新標準還明確規定，對於均勻性的不確定度必須包含在特性值中，除非其不確

定度被證明可忽略不計。此外，穩定性的不確定度必須包括在特性值的不確定性中，並且應考慮儲存與運輸時的穩定性。另外對於如何適當選擇訂定 RM 預定用途特性的策略，條文中也提供備考說明做為參考。

四、未來發展與效益

隨著 ISO Guide 34: 2009 轉變為 ISO 17034: 2016，ISO 已制定了 RMPs 能力的統一要求和第三方評估能力的統一標準。ISO 17034: 2016 要求在生產 RM 期間執行的所有測量任務須滿足 ISO/IEC 17025 標準，但允許 RMPs 在未經 ISO/IEC 17025 認證的情況下尋求 ISO 17034: 2016 的認證。隨著 ISO 17034 的發布，重新確認了 RM 和 CRM 的定義。這一轉型有助於使 ISO 17034: 2016 的內容與其他最近修訂的 ISO Guide 文件進行更有意義的調和，例如 ISO Guide 30、ISO Guide 31，以及 ISO Guide 35。對產業而言，使用經認證的 RM 或 CRM 的優勢包括對其能力的認可、對於製造或服務品質有更強而有力的保證、使其產品或服務更具有市場競爭優勢，以及提高組織效率和產出。

五、參考文獻

1. Trapmann, S., Botha, A., Linsinger, T. P., Mac Curtain, S., & Emons, H. (2017). The new International Standard ISO 17034: general requirements for the competence of reference material producers. *Accreditation and Quality Assurance*, 22(6), 381-387.
2. ISO Guide 34 (2009) General requirements for the competence

- of reference material producers.
ISO, Geneva

3. ISO Guide 30 (2015) Reference materials-selected terms and definitions. ISO, Geneva

4. SO Guide 31 (2015) Reference materials-contents of certificates, labels and accompanying documentation. ISO, Geneva

5. ISO Guide 35 (2017) Reference materials-guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. ISO, Geneva
6. ISO 17034 (2016) General requirements for the competence of reference material producers. ISO, Geneva

7. ISO 9001 (2015) Quality management systems-requirements. ISO, Geneva

細胞治療特管辦法實施介紹

生資中心 / 研究員
許璦文

細胞療法儼然已成全球生技醫藥產業最熱門的議題，為因應國內對細胞治療開放的需求，衛福部於今年九月份發布「特定醫療技術管理檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(以下簡稱特管辦法)。主要是參考歐美國法及日本的再生醫療法案後，創新採用雙軌並行的方式(產品與醫療技術并行)來進行管理。特管辦法初期是針對特定六項細胞治療和一項糞菌移植技術進行開放。雖然衛福部於2016年已通過「恩慈條款」，可針對危及生命、嚴重失能且國內尚無適當藥物或替代治療方法的病患，在安全無虞的前提下，進行細胞療法。但由於「恩慈條款」僅限經食藥署核准於教學醫院，通過人體試驗第一階段，有安全佐證資料者，才可向衛福部提出特定病人的附屬計畫，因此可實際受惠者仍屬少數。而特管辦法的正式公布實施，將會核准國外已施行、風險性低的細胞治療，或是有條件地開放國內實施人體試驗累積達一定個案數，且安全性可確定、成效可預期的細胞治療項目，開放運用於符合適應症之臨床治療個

案，預計將可嘉惠超過十萬名的病患。

目前特管辦法核准開放的適用對象包括：(1)自體周邊血幹細胞移植，針對血液惡性腫瘤，以及慢性缺血性腦中風與嚴重下肢缺血症之病患；(2)自體免疫細胞治療，用於經標準治療後無效的血液惡性腫瘤及第一至第三期實體癌病人，和實體癌第四期的末期病人；(3)自體脂肪幹細胞移

植，用於治療慢性或滿六週未癒合之困難傷口、占總體表面積百分之二十(含)上之大面積燒傷或皮膚創傷受損、皮下及軟組織缺損、退化性關節炎及膝關節軟骨缺損以及其他表面性微創技術之合併或輔助療法；(4)自體纖維母細胞移植，則是可針對皮膚缺陷(例如：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復)、皮下及軟組織缺損和其他表面性微創技術之合併或輔助療法；(5)自體骨髓間質幹細胞移植，則是用於退化性關節炎及膝關節軟骨缺損、慢性缺血性腦中風與脊髓損傷之患者的治療；(6)自體軟骨細胞移植，是用於膝關節軟骨缺損(如表1)。

目前可進行細胞治療之適

表1、特管辦法公告可施行之細胞治療項目與適應症

項 目 名 稱	適 應 症
一、自體 CD34+ selection 周邊血幹細胞移植	一、血液惡性腫瘤 (hematological malignancies)： (一)白血病(不包括慢性骨髓白血病之慢性期) (二)淋巴瘤。 (三)多發性骨髓瘤。 二、慢性缺血性腦中風。 三、嚴重下肢缺血症。
二、自體免疫細胞治療 (包括 CIK、NK、DC、DC-CIK、TIL、gamma-delta T 之 adoptive T 細胞輸入療法)	一、血液惡性腫瘤 (hematological malignancies) 經標準治療無效。 二、第一至第三期實體癌 (solid tumor) 經標準治療無效。 三、實體癌第四期。
三、自體脂肪幹細胞移植	一、慢性或滿六週未癒合之困難傷口。 二、占總體表面積百分之二十(含)以上之大面積燒傷或皮膚創傷受損。 三、皮下及軟組織缺損。 四、退化性關節炎及膝關節軟骨缺損。 五、其他表面性微創技術之合併或輔助療法。
四、自體纖維母細胞移植	一、皮膚缺陷：皺紋、凹洞及疤痕之填補及修復。 二、皮下及軟組織缺損。 三、其他表面性微創技術之合併或輔助療法。
五、自體骨髓間質幹細胞 (bone marrow mesenchymal stem cell) 移植	一、退化性關節炎及膝關節軟骨缺損。 二、慢性缺血性腦中風。 三、脊髓損傷。
六、自體軟骨細胞移植	膝關節軟骨缺損。

應症，採正面表列的方式，如欲進行表一以外之細胞治療技術，則應依醫療法規申請施行人體試驗，或依特管辦法第十三條擬定施行計畫，向中央主管機關申請核准後，使得為之。此外，特管辦法本次亦新增糞微菌叢植入治療（Feel Microbiota Transplant, FMT）。該項治療技術是透過將健康捐贈者的腸道菌叢，以灌腸、內視鏡或口服膠囊方式植入病人腸道系統，以恢復其腸道菌落平衡，達到治療效果。目前是開放施行適用於反覆性或常規治療無效之困難梭菌感染病人。

目前台灣細胞治療管理的架構採雙軌並行制，包括產品與醫療技術。在產品的部分就是如同藥品與醫療器材，是一種大量標準化製造、流通與使用的產品，目前的權責主管機關為 TFDA，並受藥事法來規範。未來則是希望可以針對細胞治療、基因治療、組織工程這類產品，設置一個專法 ---「再生醫療製劑管理條例」進行管理。而這次新頒布公告的特管辦法，則是將細胞治療視為一種醫療技術，一種治療的選擇，主管機關為衛福部醫事司（如圖 1、表 2）。

此外，衛福部為確保細胞治

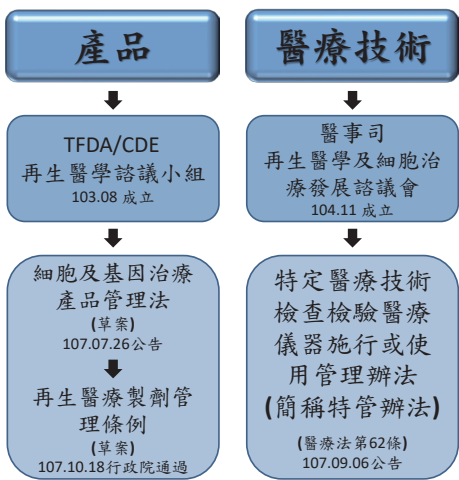


圖 1、台灣細胞治療管理架構：產品與醫療技術並行

療的施行品質、保障病患權益，實施細胞治療之醫療機構須遵循以下規定：

1. 醫療機構應擬訂細胞治療計畫向中央主管機關申請核准，並經直轄市、縣（市）主管機關登記，始得施行。中央主管機關對醫療機構所申請之細胞治療計畫，將核給效期，期滿得申請展延；醫療機構每年亦需向中央主管機關提出年度施行結果報告，若有影響病人權益與安全、不良事件發生數或嚴重度明顯異常者，終止其施行。
2. 醫療機構之細胞治療計畫，應載明施行醫師、實施項目、治療計畫、費用及收費方式、效

果追蹤、同意書範本與不良反應救濟措施等，相關資訊及各醫療機構之年度施行結果報告摘要，亦將於衛福部網頁公開供民眾查詢。

3. 涉及細胞處理、培養或儲存者，應備有或委託符合人體細胞組織優良操作（GTP）相關規範之細胞製備場所，並通過主管機關查核。通過查核者將核給效期年限，效期屆滿得申請展延，效期期間衛福部得進行不定期查核，如有查核不通過之情形，同時終止委託該場所之醫療機構施行之相關細胞治療項目。
4. 除病歷外，醫療機構應另製作紀錄並保存 10 年，如接受其細胞治療之病人發生嚴重不良反應，應於 7 日內通報主管機關。

其中，特管辦法第十五條：醫療機構施行細胞治療技術，涉及細胞處理、培養及儲存者，應具備符合人體細胞組織優良操作相關規範之細胞製備場所，或委託符合上開之細胞製備場所執行。而食品工業發展研究所生物資源保存及研究中心長期以來，在細胞操作、培養和儲存上，均為學界和業界的指標，並提供符合 GTP 規範的實驗室和具有公信

表 2、細胞治療管理架構

	產 品	醫療技術
主要遵循法規	再生醫療製劑管理條例(草案)	特管辦法
中央主管機關	食藥署	醫事司
定位	人體/臨床試驗、查驗登記	治療選擇
申請者資格	藥商、教學醫院、CRO	各級醫療機構
IRB	平行申請並須核准	不須(但仍要同意書)
細胞製備場所	須符合GTP規範	須符合GTP規範
範疇	細胞治療、基因治療、組織工程	附表三之六項細胞治療為主
收費	不得向病人收費	可向病人收費

力的委託試驗報告，包括：內毒素測試、黴漿菌污染檢測 - 指示細胞法、黴漿菌污染檢測 - 直接培養法、無菌試驗、人類細胞複核 (STR profile) 等，在協助和推動國內細胞治療產業發展上，成為眾所期待的重要角色。

參考文獻

1. 基因線上專刊12月號/2018「黃效民博士：新法上路，盼台灣細胞治療產業迎來春天」
2. 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法

3. 衛福部新聞稿 <https://www.mohw.gov.tw/cp-3800-43698-1.html>
4. 衛福部新聞稿 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-43154-1.html>
5. 衛福部新聞稿 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-41563-1.html>

日本 iPSC 臨床治療發展現況

生資中心 / 研究員
盧懷恩

一、日本臨床 iPSC 之建立

2007 年日本京都大學山中伸彌 (Shinya Yamanaka) 教授將 Oct4, Sox2, c-Myc 及 Klf4 等 4 個轉錄因子轉導入人類皮膚細胞中，驅動細胞重編程 (reprogramming) 為多潛能幹細胞狀態，成功建立人類誘導型多潛能幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) [1]。這個技術突破了以往使用人類胚胎幹細胞 (human Embryonic stem cell, ESC) 引起的道德爭議與臨床免疫排斥上的限制。山中伸彌教授也因這一突破獲得了 2012 年諾貝爾生理醫學獎。經過十年，iPSC 建立技術的愈趨成熟，此技術提供了非常好的一個臨床細胞建立平台，臨床上可利用病患本身的體細胞，建立出符合自體基因型的幹細胞，在醫療上有極高的治療應用潛力。京都大學 iPSC 研究所 (Center for iPS cell Research and Application, CiRA) 是日本 iPSC 最高研究單位，現任所長為 iPSC 發明人暨 2012 諾貝爾

生理醫學獎得主山中伸彌教授。根據 CiRA 金子新 (Shin Kaneko) 教授於 2017 年 CiRA iPSC 十週年會議報告指出，CiRA 現階段使用 Electroporation 方式將攜帶有 iPSC Reprogramming 基因之 Episomal Vectors 送進細胞內，以此非病毒載體方式建立 iPSC，在培養的部分也使用由 CiRA 開發之 StemFit AK02N 無血清培養基，並搭配 Laminin-511 E8 fragment 作為 feeder-free 細胞培養系統，用以建立臨床等級 iPSC。除此之外 CiRA 亦設立 iPS 細胞治療設施 (Facility for iPS Cell Therapy, FiT) 主要生產符合 GMP 規範之 iPSC，提供目前日本醫療機構與研究單位所使用。日本 iPSC 的成功，也帶領著日本再生醫療市場快速成長。為使細胞治療和再生醫療藥品快速並安全發展，讓患者能夠及時得到有效的最新治療，於 2014 年，日本國會頒布了兩項新法規，一項是藥事法修訂版《藥品、醫療器材和其他治療產品法案》，另一項為《再生醫療安全管理法案》，並於 iPSC 研究領

域投注大量資源，在技術與法規支援雙管齊下，造就日本躍升為再生醫療領域為最具成長潛力的國家。

二、日本首例 iPSC 臨床試驗 -- 老年性黃斑部病變細胞治療

老年性黃斑部病變 (Age-related Macular Degeneration, AMD) 是 50 歲以上的長者常見視力退化及失明的原因。AMD 主要分為非滲出式，亦稱乾式 (non-exudative, dry type) 及滲出式，亦稱溼式 (exudative, wet type) 兩種。乾式 AMD 約佔 90%，主要為視網膜與間膜 (Bruch's membrane) 之間出現脈絡膜氧化疣 (Drusen) 之沉澱物，阻隔了脈絡膜微血管供應營養給視網膜，造成視網膜色素上皮細胞 (retina pigment epithelium, RPE) 功能衰退及萎縮。濕式 AMD 約佔 10%，主要為新生血管從脈絡膜穿過間膜向視網膜增生，新生血管破裂出血而破壞黃斑部，最後造成黃斑部結疤，導致 RPE 功能衰退及萎縮，嚴重影響視力或造成視力喪失。RIKEN 發育生物學中心 (CDB) 眼科醫師高橋政代 (Masayo Takahashi) 研究團隊，於 2013 年利用濕式老年黃斑部病患自體細胞建立 iPSC，再將細胞分化為 RPE，並完成世界首例自體 iPSC 視網膜細胞移植，術

後病患恢復良好無副作用，且視力不再惡化，此一相關研究成果發表於2017年新英格蘭雜誌 (The New England Journal of Medicine)^[2]。此重大突破，對於 iPSC 於再生醫學之應用、技術發展皆有重大助益。

三、日本純合子 iPSC 細胞庫建置策略

雖然 iPSC 技術可利用病患本身的體細胞，建立出符合自體基因型的幹細胞。然而日本進行 iPSC 臨床試驗發現，建立病患 iPSC 所耗成本過高與時間冗長，再加上建立過程中細胞有可能產生基因缺失，無法進行細胞品質控管，不符未來臨床使用上的急迫性。為了擴大 iPSC 臨床使用，京都大學 iPS 研究所 (CiRA) 提出一人類白血球抗原純合子 (Homozygous HLA typing) iPS 細胞庫建置策略，認為只要篩選找到 HLA 純合子之捐贈者細胞，經由重新編程，可建立成 HLA 純合子 iPSC 細胞株，則可降低免疫排斥風險，提供給大多數 HLA 相匹配之病人使用，此一策略具有降低建立成本與確保細胞品質之優點。由於日本人民族基因型較為單純，根據統計，只要建立 145 株 HLA 純合子 iPS 細胞，即可涵蓋 90% 日本民族群^[3]。目前 CiRA 已完成五株 HLA 純合子 iPS 細胞，第一株 HLA 純合子可涵蓋 17% 日本族群，目前

已進行臨床試驗階段。因族群結構的關係，目前按照日本 cGMP 所建立之 HLA 純合子 iPSC 細胞株，只符合大多數日本人民以及部分東北亞地區的人民基因型，因此計畫主持人山中伸彌教授在 2017 年 CiRA iPSC 十週年會議提出全球 HLA 純合子 iPSC 建立計畫，希望透過國際通力合作，細胞資源共享，期望未來達到 iPSC 全球臨床可應用人數之涵蓋率。自 2017 年三月起，RIKEN 高橋政代教授團隊使用 HLA 純合子 iPSC，完成五例異體移植治療黃斑部病變之臨床試驗。在 2018 年 5 月日本政府更進一步核准大阪大學澤芳樹 (Sawa Yoshiki) 教授，使用 HLA 純合子 iPSC 結合層狀培養 (Cell Sheet) 技術運用在心臟疾病與心衰竭病患的治療。8 月 CiRA 高橋淳 (Jun Takahashi) 教授啟動使用 HLA 純合子 iPSC 來治療帕金森氏症。這些試驗除了評估治療是否有效以外，HLA 純合子 iPSC 之異體移植臨床試驗策略是否成功，亦是未來觀察重點。

四、結論

日本細胞治療再生醫學的推動，除了技術的成熟，其再生醫療法規支援，加速各樣醫療相關研發成果，將 iPSC 治療推向世界領先地位。臺灣擁有卓越醫療技術，在這個細胞治療的國際舞台上，更要積極參與，加速發展。

臺灣衛服部於今年 9 月 6 日發布《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法修正草案》簡稱特管辦法，將部分細胞治療項目以醫療技術管理，間接核准了細胞治療施行，開啟了臺灣細胞治療產業的熱潮，不管是臨床試驗醫院的升級、GTP 細胞操作實驗室建置以及合格細胞臨床治療人員之培訓，在臺灣各地皆如火如荼的進行中。待未來日本 iPSC 臨床試驗成功，臺灣引進日本技術執行 iPSC 臨床試驗，相信我們已經具備足夠經驗與日本接軌，臺灣將會是日本推動 iPSC 臨床再生醫學市場上最重要的夥伴。

五、參考文獻

1. Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. (2007). "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors". *Cell*. 131 (5): 861–872.
2. Mandai, Michiko; Watanabe, Akira; Kurimoto, Yasuo; Hirami, Yasuhiko; Morinaga, Chikako; Daimon, Takashi; Fujihara, Masashi; Akimaru, Hiroshi; Sakai, Noriko (2017-03-16). "Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration". *New England Journal of Medicine*. 376 (11): 1038–1046.
3. Megumu K. Saito, A.M., Naoko Takasu, Shinya Yamanaka, Donor Recruitment and Eligibility Criteria for HLA-Homozygous iPS Cell Bank in Japan. *Stem cell Banking*, 2014: p. 67-76.

日本 iPSC 臨床試驗

年度	單位	主持人	適應症	細胞	臨床試驗
2013 2017	RIKEN	高橋政代	AMD	自體 iPSC 異體 iPSC	Phase I
2018	Osaka University	澤芳樹	心臟疾病	異體 iPSC	Phase I
2018	CiRA	高橋淳	帕金森氏症	異體 iPSC	Phase I

人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP) 之簡介

生資中心 / 研究員
張育甄

在歐美日等國家中，細胞治療已可用於多種適應症，全世界亦有多種細胞治療產品上市。過去因為受到法規的限制，國內細胞治療的進展較為緩慢，在許多患者的殷切期盼下，2018 年 9 月衛生福利部通過「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(簡稱特管辦法)修正條文，開放六項細胞治療技術，使國內細胞治療直接邁向臨床應用。

細胞治療首重安全性，由於細胞治療產品的特性與其他化學合成或小分子藥物大為相異，在製程上須面對許多挑戰：1. 細胞是活的：因此治療終產品無法消毒或滅菌。2. 有限的產品保存期限：細胞存活率可能隨時間下降，且僅有有限的時間與量供品管測試。3. 無法大批生產：細胞大量培養可能面臨老化現象。4. 細胞治療產品的異質性：無法保證捐贈者的組織狀態、以及不同捐贈

者細胞來源的差異性。5. 開發階段受限於可用的材料或測試方法：仍有許多效能試驗無標準化方法。由於細胞治療產品起始組織與最終產品皆為人體活細胞組織，且其細胞處理流程無法以最終滅菌方式去除微生物，因此在細胞治療產品製備的過程中，必須全程採取無菌操作法以確保產品安全，同時配合無菌操作的需要，細胞處理實驗室需在極高潔淨的質環境下進行製造，並對生產過程與終產品加以管制。

為了有效管理細胞治療產品的生產，保障使用細胞治療病患的安全，目前衛生福利部以人體細胞組織優良操作規範 (Good Tissue Practice, GTP) 經由嚴謹的管理規範，預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病。GTP 規範由衛生福利部(時衛生署)於民國 91 年 12 月 13 日公告，其管理範圍包含細胞產品生產場所與人體器官保存庫。GTP 規範條文中明定人體細胞組織物之製造所與使用之方法、設

施及各項管制措施的要求：包括人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程。隨著細胞治療產業的興起，GTP 規範能有效地協助機構確保其人體細胞組織物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。

人體細胞組織優良操作規範共分為十八章，主軸在於依據各機構所製造的細胞或組織產品的性質與製造過程，建立並維持符合規範的品質計畫，並依循計畫內容執行。以下就規範中之重要概念進行分類介紹：

一、管理規範

人體細胞組織優良操作規範對於整體管理要求主要明定於第二～四章，包含品質計畫之建立與維持、組織與人員以及作業程序之規定。首先機構應依照人體細胞組織物的性質與製造過程，建立符合 GTP 規範之品質計畫並遵循之。在系統執行者部份，除了需具有適當的組織架構與充足的工作人員外，相關的經驗與持續的教育訓練亦不可或缺，以確保系統中所有人員能執行並勝任職務。而對於所有製造人體細胞組織物之所有重要步驟，皆應建立相關作業程序、經由負責人員審核後確實執行。而為了確認各項流程的執行度，每年需至少需執行一次品質稽核，以確保品質計畫的有效建立與維持。

二、設施管理

生產與保存細胞治療產品的機構，應依需求設計、建造符合 GTP 規範之設施，並維持環境之清潔與衛生。而根據生產流程進行區域劃分，如準備區、更衣區、



圖 1、生資中心 GTP 細胞操作室內部 (左)，
GTP 細胞操作室內人員操作狀況 (右)

生產培養區、品管區、物料區、廢棄物處理區…等，並輔以氣壓之強度進行潔淨度分級區隔，以避免污染源的進入。由於生產全程無菌操作的需求，GTP 規範中對於環境參數亦規定應有相當的管制與監控機制，包含溫濕度、空氣濾淨、工作區域清潔消毒、無菌環境維護以及環境生物監控。對於生產相關之設備，不僅需注重選用安裝與清潔保養，對於準確度與精密度亦應定期校準。這些要求能確保硬體設施維持最佳狀態，在人員正確的操作下能提供製程有力的支援，避免故障、污染、交叉污染影響產品效用與完整性。

三、生產管理

生產管理是細胞治療產品製程當中最直接也最重要的流程，由開發、實施、管制及監控製造程序，皆受 GTP 規範之管理。因此根據各廠商產品與製程的不同，可能會有相當大的差異，但應把握符合 GTP 規範之重點，由合格來源細胞 / 組織的採集，以適當的分離培養方式進行生產。同時應對產品進行管制，經由一定的品管作業程序與經確效之分析試驗，確保產品未受污染與其完整性及有效性。對於製程中使用之試劑也應謹慎管理，除了選用相當品質之物料與試劑外，對於物料的進貨查核紀錄、使用紀錄都應妥善保存。

當生產製程確立後，需設置監測與管制程序，用以確保人員持續遵守相關要求。而一旦製程需要變更，應提出計畫並接受查核與確效檢查，確保此變更不致造成不良影響。

四、產品管理

產品上之標示為醫師使用時辨識的重要依據，因此於 GTP 規範中指出，標示內容應把握正確性、易讀性及完整性的原則。在完成生產後，產品應視種類、製造程序、貯存條件與包裝訂定有效期限。儲放之保存區為產品穩定度之重要影響因子，因此透過保存於適當而穩定的溫度區域並於效期內完成使用來確保產品效用。此外更需注意設立相當的保存管制程序以避免混雜、交叉污染或導致產品變質。

在捐贈者組織與產品的物流與接收、驗收程序，GTP 規範中亦有相當的規定。產品應依特性制定放行標準，由於誤用不合格產品可能造成嚴重的傷害，因此放行相關流程應進行嚴謹的管制。

五、追蹤管制與產品不良反應處理

細胞產品歷經組織提供、細胞生產、品管保存與放行使用，其完整時程可能極長。為了有良好的追溯性，應建立產品追蹤方法，保證生產的每個人體細胞組織物，都有明確且專一的產品辨識碼。這個辨識碼不僅可用以追蹤該產品從提供者到接受者、以至最終處置的完整歷程，同時亦可連結追蹤製程中的任何步驟。然而所有步驟的執行與確認皆需仰賴完整的紀錄，各項行動也需有文件化的證明紀錄，來顯示系統與人員的守法性。所有系統中之紀錄應遵守準確、不得銷毀並易讀之規定。由於細胞治療產品的特殊性，在第五十六條中明定，所有紀錄應保存十年，而與人體細胞組織物有關的紀錄，於產品植入或移植手術後，應還增長保存時間至少十年。由此可知整個

細胞產品製程中，將產生相當大量的資料紀錄，再加上如此長時間的保存需求，如何有效地整合各項資料並安全的保存，也是文件管理人員相當重要的課題。

最後當生產的產品產生不良反應或招致怨訴時，GTP 規範中亦要求機構立即進行審查，評估是否與人體細胞組織物的偏差或不良反應有關，同時應依藥物不良通報作業系統或其他適用規則，判別是否需通報中央衛生主管機關。

在執行 GTP 規範的過程中，也融合品質改善 PDCA (Plan-Do-Check-Action) 的概念，由品質計畫進行系統化的管理，並透過稽核、確效等程序持續改善執行品質。目前國內已有相當多的機構完成符合 GTP 規範設施的建置，而申請臨床試驗或特管辦法執行項目時，將由衛福部食品藥物管理署風險管理組派稽核人員執行機構 GTP 訪查，透過稽查的過程確保製程與環境控管符合法規需求。本所生資中心於民國九十八年於科發基金支持下，執行『台灣幹細胞庫』計畫完成符合 GTP 規範操作室之建置 (如圖 1)。隨著細胞治療產業的發展，近年來接受廠商進駐，提供硬體設備之管理，已成功協助多家廠商通過食藥署 GTP 訪查。同時生資中心也藉由通過 ISO17025 認證之安全性檢測 (包含無菌試驗、黴漿菌試驗與內毒素分析)，並加入專業的庫房管理系統，支援細胞生產到產品保存之一站式服務，以豐富的能量加速國內外細胞治療相關領域之產業發展。

參考文獻

1. 人體細胞組織優良操作規範，衛生福利部。

細胞治療產業趨勢及食品所優勢

生資中心 / 研究員
許璩文

2018 年「行政院生技產業策略諮議委員會議 (Bio Taiwan Committee, BTC)」，委員於會末總結時向政府提出七大建議，包括：更新新興生技醫藥法規、醫療資料與生物資料庫整合、應重視產業生態鏈的重要性、加強參與國際生技業投資盛會、倡導國產國用概念、建立國內人才培育機制和引進國際高階人才。目標是為生醫產業排除障礙，以加速生醫產業創新格局。而以病人為中心的精準醫療與細胞治療，也將是接下來生技產業的發展重點。

在 2011 年的 Regenerative Medicine 期刊當中，對於健康照護方面提出了一個觀念。作者指出構成醫療保健的四大核心支柱有：(1) 化學合成小分子藥物、(2) 生物製劑蛋白質分子藥物、(3) 醫療器材，以及 (4) 第四個可以補足在健康醫療照護上的最後一個支柱——「細胞治療」(圖 1)。類似的觀念，在 2013 年的 Science Translation Medicine 期刊當中也有提到，使用微生物和人類細胞來進行疾病的治療，將會是新醫療革命的顯現。而細胞治療必須要有足夠的實證醫學數據、法規的鬆綁，且經過市場的洗禮，才能得以施行並真正落實。

細胞治療在再生醫學的發展上，具有相當的重要性。2030 年時，全球 60 歲以上的人口將占人口總數的四分之一以上，而其中罹患慢性 / 退化疾病人數的比例也會不斷的增加。傳統的健康照護觀念，是著重於疾病的治療 (sick care)，也就是針對疾病投與藥物，

將細菌、病毒或是癌細胞殺死。然而最新的健康照護觀念，則是希望當人體免疫系統生病或發生生理機能退化時，病人在接受細胞治療之後，可以獲得真正的康復。根據全球趨勢諮詢公司 Frost & Sullivan，針對全球再生醫療市場的研究報告指出，從 2016 年以後全球再生醫學市場的年複合成長率為 22.4%，而其中新興生技公司將囊括 80% 以上的細胞治療與基因治療市場。主要是因為細胞與基因治療的業態，是屬於在地化的個人精準醫療。從醫療機構取得病人自體或異體捐贈的檢體，再送至細胞加工場所進行加工之後，再將加工後的產品送回原醫療機構來進行治療。所以細胞治療產品的特徵之一，就是價格非常的昂貴。根據 BioInformant 市場調查資料指出，利用細胞治療來進行傷口照護，平均每次需要 1.5K-2.5K 美金，軟骨產品需要 10K-35K 美金，而 cell-based 的基因治療則是需要 500K-1,000K 美金。

而這波細胞治療的熱潮，源自於嵌和抗原受體 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor, CAR-T) 令人振奮的臨床試驗結果。Emily Whitehead 是全球第一個成功接受 CAR-T 免疫療法治癒的白血病患者。她在 5 歲時罹患急性淋巴細胞白血病 (ALL)，雖然接受過化學藥物治療，但治療後仍然復發。在家庭醫師的介紹之下，轉往賓州大學接受 CAR-T 的臨床試驗治療，於接受治療的三週之後，Emily 完全的康復出院，並且從 2012 年接受治療以來，一直都

健康的存活至今。CAR-T 的治療方式包含了三項關鍵技術，包括了基因治療、細胞治療以及免疫治療。主要是利用病毒載體將具有 anti-CD19 功能的嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 嵌合到病人的 T 細胞表面受體上，幫病人的 T 細胞加上一個 GPS 的追蹤導航系統，使得病人的 T 細胞對於腫瘤 B 細胞表面的 CD19 蛋白具有專一的辨識能力，因此獲得更好的腫瘤細胞治療效果，後續也沒有復發的問題，經過五年的追蹤 Emily 體內，仍沒有此 CAR-T 細胞。

美國是最早開始進行 CAR-T 臨床實驗的國家，目前仍然是以美國為主要臨床試驗的進行地區，其次為中國大陸。現在全球有關 CAR-T 的免疫治療，總共有 688 件的臨床試驗正在進行。雖然當初這是針對癌症末期病患在毫無選擇時才會考慮使用的治療方式，但是隨著研究的進展，與技術的進步改良，科學界現在也正積極擬將個人自體的 CAR-T

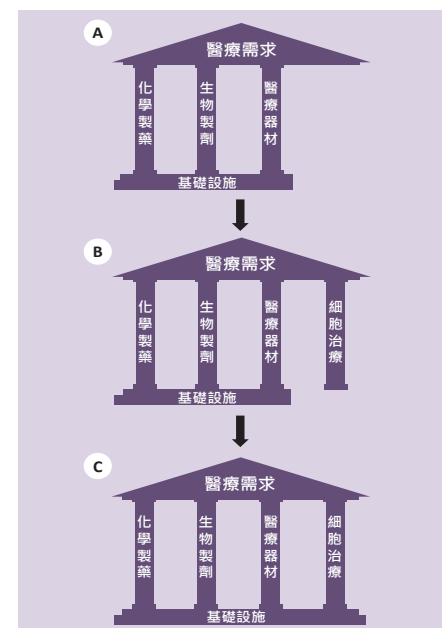


圖 1、細胞治療：健康醫療的第四個也是最後一個治療支柱。(modified from Regen Med. 2011;6(3):265-72.)

細胞免疫治療，異體使用的 CAR-T，甚至是 CAR-NK(自然殺手細胞)，一旦成功又將是癌症治療的大突破。全球知名藥廠 Novartis，很早就將 CAR-T 納入研發預算的優先項目之一，並且在 2017 年八月底獲得美國 FDA 的核准上市，是全球第一款核准的 CAR-T 治療產品，為癌症治療開啟了新的里程碑。

隨著全球細胞治療技術的快速進展，衛福部也在 2018 年 9 月正式推動開放細胞治療項目公告「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(簡稱特管辦法)，除了輸血、血液製劑、骨髓移植、造血幹細胞移植、人工生殖等經其他中央主管機關公告已施行者，採正面表列的方式開放可施行的六項自體細胞治療項目，包含一項免疫細胞、三項幹細胞以及二項體細胞移植。目前衛福部將細胞治療區分成產品與醫療技術來進行管理。針對個人所使用的較低風險的自體細胞治療視為醫療技術來進行管理，醫療機構可依循「特管辦法」來實施，主管單位為醫事司。若是異體來源的細胞治療則視為產品，將視作再生醫療製劑來進行管理，需進行臨床試驗，並依循「再生醫療製劑管理條例」進行管理，主管單位為衛福部食藥署。目前行政院版本已經公告，待立法院三讀通過後便可正式公布實

施。台灣也是目前全球第一個立法，採用「雙軌並行」的方式，來進行細胞治療產品的管理。

人類細胞治療產品(human cell therapy products)的定義，係指取自人類自體(autologous)或同種異體(allogeneic)的細胞，施用於病患，以達到疾病治療或預防的目的。細胞治療的特點在於細胞本身是活的，對於環境有可變的反應能力，且具有作用機制多元的特性。細胞透過修復、替代或是再生的方式，其治療效果可以是永久治癒，並可提升病患的生活品質。

根據特管辦法第十五條，醫療機構施行細胞治療技術，涉及細胞處理、培養及儲存者，應具備符合人體細胞組織優良操作相關規範之細胞製備場所(GTP Laboratory)，或委託符合上開之細胞製備場所執行。目前食品工業發展研究所生物資源保存及研究中心亦設置有 GTP 實驗室，具有單向進出、溫濕度及壓力監控之嚴格管理，設備皆經過確效，並有中央監測控制系統之(超)低溫儲存等設施。同時具有經 ISO17025 認證的無菌試驗、黴漿菌檢測與內毒素分析技術服務，支援細胞治療產品的安全性檢測。同時生物資源庫的保存經驗，提供了細胞治療產品最優質的儲存服務。GTP 實驗室是生產治療細胞的關鍵，而在特管辦法正式

公布實施後，細胞治療市場對於 GTP 實驗室的需求將會有相當程度的爆發，而食品所在這波細胞治療產業的發展熱潮中，也將擴大提供 GTP 實驗室的服務能量。

因此，未來食品所生資中心將繼續進一步強化細胞相關產業的服務，因應細胞治療產業發展提供高值化服務，新建置 GTP 細胞治療操作中心與高品質一站式檢測服務(GLP 細胞產品安全性試驗與保存系統)。只有將細胞治療產品(技術)商業化，才能真正創造價值，完成研究使命，嘉惠病患，也才會讓社會有感，引領台灣的生技產業邁向更好的發展。

參考資料

1. 衛福部 特管辦法公告 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-43154-1.html>
2. 環球生技月刊 <https://www.gbimonthly.com/2018/09/31629/>
3. Mason C, Brindley DA, Culme-Seymour EJ, Davie NL. Cell therapy industry: billion dollar global business with unlimited potential. Regen Med. 2011;6(3):265-72.
4. Fischbach MA, Bluestone JA, Lim WA. Cell-based therapeutics: the next pillar of medicine. Cell-based therapeutics: the next pillar of medicine. Sci Transl Med. 2013;5(179):179ps7.

生物資源保存及研究簡訊 第116期

發行者：財團法人 食品工業發展研究所

發行人：廖啟成所長

主編：陳倩琪

編輯：王俐婷、吳柏宏、許璦文、黃學聰

本著作權依補助契約歸屬財團法人 食品工業發展研究所

地址：新竹市食品路 331 號

電話：(03)5223191-6

傳真：(03)5224171-2

承印：國大打字行

電話：(03)5264220

ISSN：1021-7932

GPN：2009001214

中華郵政新竹誌字第0030號

交寄登記證登記為雜誌交寄

