

幹細胞治療

理事 陳美齡

再生醫學的新契機

自體幹細胞醫療應用已經趨於成熟，從最早的骨髓幹細胞、臍帶血幹細胞發展至間質幹細胞的研究；從早期的配對移植走向自體幹細胞儲存，到現在希望治療大部份人類主要的疾病包括癌症、心臟病、帕金森氏症、多發性硬化症、中風、亨廷頓氏病、脊椎損傷等等，相信在未來應用的領域也一定會更廣。也為因應

細胞治療相關產業之發展，2018年9月5日台灣將免疫細胞及幹細胞列入常規醫療。衛福部公開宣布「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」，將六項自體細胞治療列入常規醫療，免疫細胞治療癌症和幹細胞治療皮膚缺陷、體表傷口之修復、退化性關節炎及膝關節軟骨缺損等都是適應症範圍（如表1）。

國內細胞治療管理分「醫療技術」及「產

表1 細胞治療技術

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	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。

品」二個面向管理，權責單位分別為衛生福利部醫事司及食品藥物管理署。有別於特管辦法管理對象是醫院與醫師，2018年10月18日通過再生製劑管理條例草案，管理對象則為藥廠藥商，目前於立法院待審中。此二法案的加入已大致完成建構細胞治療的基礎法律（如表2）。

精準醫學 痊癒的希望

細胞治療可被應用於骨骼修復、心臟修復、腦和脊椎的修復、加速骨髓移植的復原、基因治療和免疫治療。其中間質幹細胞被發現具有免疫調整功能，所以很多研究朝向將這些細胞應用到免疫相關的疾病。臨床上的治療較為成功的案例應是關節炎的應用，不論是退化性關節炎或是運動造成的運動傷害型關節炎，都有機會完成結締組織的修補，也能進一步地調控關節炎處附近的發炎狀況，而降低發炎反應所引起的痛覺或是其他的不良反應，讓病患得到明顯的緩解與改善。綜觀細胞治療其未來在器官與組織的移植、新藥開發、基因療法、

治療癌症等方面具有無限的發展潛力。

新興治療 也非萬靈丹

技術面體外細胞培養導致基因不穩定而有致癌的可能性及產品在測試的過程太過繁複相對的以致穩定度保持不易，這都是值得注意的風險。臨床安全性則需要特別注意以下幾點如移植細胞失能或失效、移植細胞與宿主反應、癌變、傳染性疾病、病毒激活、免疫抗原，甚至需要終身接受追蹤監控。

醫師資格 法令規範

法令面已明確規範由生技公司以人體細胞組織優良操作規範（GTP）實驗室培養細胞；而醫師則必須通過「施行細胞治療技術醫師教育訓練」課程才具施行資格。然而，在細胞療程施行前都需依「人類細胞治療產品臨床試驗申請作業及審查基準」向衛福部提出申請。審查特管辦法治療申請案區分三階段，首階段是書面、技術審查，通過後才會進行實地的細胞培養場的GTP（人體細胞組織優良操

表2 細胞治療管理架構

	醫療技術	產品
法規	特管辦法	再生醫療製劑管理條例(草案)
中央主管機關	醫事司	食藥署
定位	治療選擇	人體/臨床試驗、查驗登記
定請者資格	各級醫療機構	藥商、教學醫院、CRO
IRB	不須(但須病人同意書)	平行申請並須核準
細胞製備場所	須符合GTP規範	須符合GTP規範
範疇	如表一之細胞治療項目	細胞治療、基因治療、組織工程
收費	可以向病人收費	不得向病人收費

作規範)查核,最後才是專家委員會的價格審議。人類細胞治療產品進入臨床試驗前,申請者應提供足夠之臨床前資料以評估產品的安全性(Safety)、活性(Activity)及療效(Efficacy);並敘述欲開發人類自體細胞治療產品的一般策略依據,提供給欲開發此類產品者參考。惟由於細胞治療產品使用之細胞種類及特性具多樣性,往往需視個別產品特性進行特殊考量。研發單位應充分了解自己所開發產品的特性,並隨著研發時程的進展,持續更新資訊及修正風險評估策略。而施行計畫中也需載明以下11項事項:

1. 機構名稱
2. 細胞治療項目
3. 適應症
4. 符合適應症規定之操作醫師
5. 施行方式
6. 治療效果之評估及追蹤方式
7. 費用及其收取方式
8. 同意書範本
9. 細胞製備場所
10. 人體細胞組織物之成份、製程及管控方式
11. 發生不良反應之救濟措施

在這邊也特別提醒會員,在執行細胞治療過程中若有任一下列之情形,中央主管機關得以停止或終止:

1. 未依核准之計劃施行
2. 不良事件發生數或嚴重度顯有異常

3. 未依前條規定提出施行結果報告
4. 細胞製備場所經查違反人體細胞組織優良操作相關規範,且顯有損害病人權益或安全之情事
5. 其他顯有影響病人權益和安全之情事

醫師視角 結語

我相信細胞治療在未來一定會有更多方面的應用,但醫療法規和法律上仍有很大的灰色地帶。舉例來說,如果治療失敗該如何釐清責任歸屬,是細胞產品還是運送過程產品保存不當或是醫師技術面沒有處理好?對醫師和病患是否有完善的法律保障?此外,對進行細胞治療機構的認證標準是否合乎國際標準?針對這些問題仍有很大的改進的空間。如果以臨床試驗進行,IRB規範對廠商、醫生及患者三方皆有保障;但現階段特管辦法認定不需照IRB規範,只要獲得病人的同意書就可執行收費的醫療。但細胞製品既非藥廠證照成品,政府若無法認證細胞有效期限及效價品質,而病人的同意書無法豁免法律責任,醫院與醫師個人難免會碰到醫療糾紛,賠償責任該要如何歸屬呢?媒體報導將細胞治療說的神奇美好,容易讓人誤解。其實要在全癌治療上,路途還非常遙遠。在不傷害病人的前提下,醫界還得非常嚴謹的運用。⊕