

出國報告（出國類別：進修）

細胞生產潔淨室設置與管理 進修報告

服務機關：臺北榮民總醫院

姓名職稱：郭書文 醫事檢驗師

派赴國家/地區：美國

出國期間：107年12月1日至108年2月24日

報告日期：108年3月10日

摘要

衛福部 107 年 9 月 6 日通過「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(特管辦法), 在法規放寬細胞治療適應症的使用方面, 顯示主管單位對其重視以及醫療單位、生技公司等各方會更積極規劃使用潔淨室生產細胞治療的產品。進修之單位為美國加州大學聖地牙哥分校(UCSD), 其在本研究領域其獨特專長與優異學術研究成果, 進修主要重點在於學習增進幹細胞能力的基礎醫學研究與細胞治療之細胞生產潔淨室維護、管理與運作。UCSD 的潔淨室硬體整體規劃, 主要靠 SOP 規範人員、試劑、耗材與產品的人流、物流。轉譯醫學是臨床研究科學家首次參與的轉譯醫學研究途徑中的一步, 在 UCSD 大學的臨床試驗機構都負有諮詢、協商的功能, 不單單是作為臨床試驗病房或是細胞生產潔淨室。

關鍵字：幹細胞、細胞治療、潔淨室

目次

項目	頁次
一、 目的 -----	4
二、 過程 -----	4
(1) 美國加州大學聖地牙哥分校 -----	4
(2) 錢煦院士實驗室 -----	6
(3) UCSD 大學健康醫療體系 -----	7
(4) UCSD 大學健康醫療體系臨床試驗-----	8
(5) 細胞生產潔淨室 The Advanced Cell Therapy Laboratory -----	11
(6) 實驗室研究 -----	18
三、 心得 -----	21
四、 建議事項 -----	22

一、目的

幹細胞對於生物體由胚胎到成熟個體過程中之細胞增生、分化以及組織修護、再生等作用有著極大的重要性。其中胚胎幹細胞為最具有分化的能力，利用其來治療人類疾病理應是最佳選擇，而胚胎幹細胞的應用，常常會衍生許多基於與倫理考量上的爭議。目前細胞治療已漸漸成為現代臨床醫療的顯學，其細胞治療項目分別為：周邊血幹細胞移植、免疫細胞治療、脂肪幹細胞移植、纖維母細胞移植、間質幹細胞移植、軟骨細胞移植術等，都是使用到幹細胞作為細胞治療平台。故目前臨床試驗仍以成體幹細胞、免疫細胞為主。本次進修、參訪是觀摩學習發展無道德倫理爭議、沒有免疫排斥問題的成體幹細胞作為細胞移植醫療治療、組織工程與再生醫學領域的醫材來源。

本院派員前往 UCSD 進修、參訪之重點，除觀摩、學習、經驗交換之外，亦在於尋找本院與 UCSD 大學未來在細胞治療臨床試驗計畫領域與基礎醫學幹細胞研究可能的合作模式。

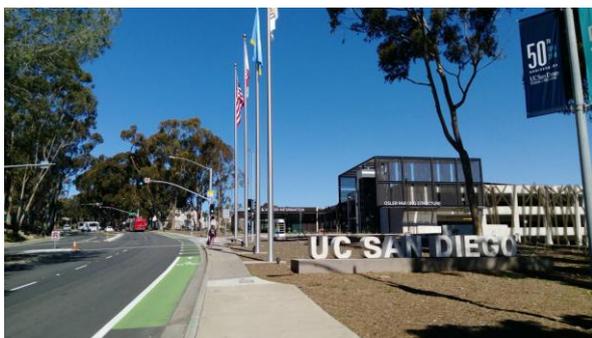
二、過程

(1)、美國加州大學聖地牙哥分校

本次進修、參訪學校為美國加州大學聖地牙哥分校(University of California San Diego; UCSD)，UCSD 大學成立於 1959 年，該校位於美國加利福尼亞州南部城市聖地牙哥以北城鎮拉霍亞(La Jolla)，是所有加州大學聯盟中最大的校園，校地佔地 866 公頃的校園。目前有六個學與包含海洋研究、超級計算、電信與醫學中心的四個研究中心。大學部學生 2.6 萬人，研究所 7 千人。

建校雖只有 60 年，但已是美國頂尖以研究科學為主，且學術聲望非常高的研究性公立大學。此間學校亦被譽為「公立常春藤」之一，也是世界著名的研究性大學，其在美國以至全球均享負盛名，也在多年來的大學評分中名列前茅。截止 2018 年 10

月，UCSD 大學的校友、教授及研究人員中，共有 27 位諾貝爾獎得主。目前亦有多位諾貝爾獎得主持續任教於 UCSD 大學，是全美重要的學術發展重地。在美國國家教育調查委員會的調查中，該校是全美排名第 10 名的高等教育學府，是全球最重要的學術機構之一。



UCSD 大學入口之一



校區平面圖



醫學院



醫學院校區



VA 榮民醫院



Geisel 圖書館

(2) 錢煦院士實驗室

此次 UCSD 大學進修、參訪所幸蒙錢煦院士邀請與推薦，使能順利參訪細胞生產實驗室、臨床試驗相關機構並參與錢院士在 Institute of Engineering in Medicine 的實驗室研究，每週參加實驗室會議，不定期參加 UCSD 大學的演講。錢煦院士任職於 UCSD 大學惠特克生物醫學工程研究院 (Whitaker Institute of Biomedical Engineering, UCSD)，曾任職院長，具中華民國中央研究院院士、美國生物醫學協會主席。2006 年錢煦獲美國文理科學院院士證書，集全美四大院士：美國科學院、美國工程院、美國醫學院、美國文理科學院之院士於一身的殊榮。當時僅六名科學家獲此四院院士的證書，其中四人已告老退休，錢煦院士目前仍於任上的學者之一。2011 年 10 月，獲時任總統歐巴馬親自頒贈美國國家科學獎章 (The National Medal of Science)。錢院士畢生研究領域主要集中於心血管生理學和生物力學工程學，具有先導性研究成果，廣泛地啟發了微循環、血液流變學和機械傳導等研究。

錢煦院士集眾多學術桂冠於一身，88 歲的錢院士仍持續不懈的努力工作研究，每日進辦公室關心實驗進度、並在實驗室會議中給予研究生、博士後研究員等晚輩許多建議，完完全全是有風範的學者。而錢院士所展現的獨特文化、學者的風範，風氣及環境，才是使人敬仰之處。這些特質是後生晚輩應當加以深思及努力的。

另陽明大學李光申講座教授，在此次參訪扮演最重要關鍵角色，首先推薦介紹本人給錢煦院士，才有機會獲得錢院士邀請參訪 UCSD 大學；參訪期間亦兩次自台灣至 UCSD 大學關心進修、參訪進度，並和錢院士協助與 The Advanced Cell Therapy Laboratory (ACTL) 的負責主管 Kaufman 教授聯繫，使能順利參訪細胞潔淨室與實際操作的主管會談，使得參訪更加充實與多元。在此一併感謝錢煦院士、李光申講座教授與大力支持此進修計畫的吳肇卿部長。



錢煦院士實驗室所屬 Science and Engineering Research Facility



前排左位：錢煦院士

前排右位：李光申講座教授

(3) UCSD 大學健康醫療體系

加州大學聖地牙哥健康醫療體系(UC San Diego Health) 是聖地牙哥地區唯一的學術醫療機構，自 1966 年開始運作，致力於透過社區服務、突破性研究和先進的醫學教學活動來提供卓越的患者醫療服務。在各種醫學專科為患者提供專業與完整的醫護治療與照顧。加州大學聖地牙哥健康醫療體系 (UC San Diego Health)是加州大學體系的一部分，以科學、工程和人文科學方面卓越研究與跨領域科學研究而聞名。加州大學聖地牙哥健康醫療體系於 2016 年獲得美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH) 的資金補助在美國排名前十名的醫院，可見獲得美國政府極大的關注的重點醫院。在 2017 年研究經費中獲得的 10.7 億美元中，有 6.2 億美元用於加州大學聖地亞哥分校健康醫學中心和醫學院的健康科學研究。

加州大學聖地亞哥分校健康醫療體系包含轉譯醫學中心，通過臨床試驗為患者提供最新醫學科學前瞻技術或是藥物。臨床試驗可以為參與者提供早期治療，以期成為後來常規醫護治療。每年 UC San Diego Health 為參與的受試者提供數百個有前景的研究藥物，治療和設備的臨床試驗。病患可自由選擇參加臨床試驗還是接受常規標準治療。

UCSD 健康醫療體系所屬醫院、中心：

加州大學聖地牙哥醫學中心 (UC San Diego Medical Center)

桑頓醫院 (Thornton Hospital) 1993 年開始運作 119 床

摩爾斯癌症中心 (Moores Cancer Center) 1979 年成立

整合癌症網路(National Comprehensive Cancer Network)

希利眼科研究所 (Shiley Eye Institute)

蘇爾皮齊奧心血管中心 (Sulpizio Cardiovascular Center)

雅各布醫學中心 (Jacobs Medical Center) 2016 年成立的 smart hospital 364 床。

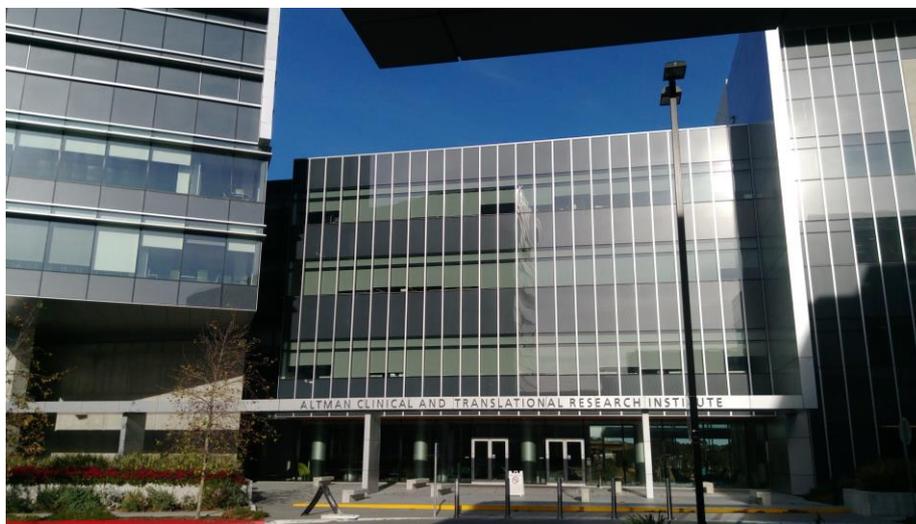
(4) UCSD 大學健康醫療體系臨床試驗

UCSD大學健康醫療體系關於臨床試驗包含以下三個機構

- UCSD Altman Clinical and Translational Research Institute
- Moores Cancer Center Clinical Trial
- CIRM Alpha Stem Cell Clinic隸屬於Sanford Stem Cell Clinical Center

另用於生產臨床試驗所需的細胞潔淨室：ACTL即為此次參訪的最重要單位機構。

- UCSD Altman Clinical and Translational Research Institute
(ACTRI, 奧特曼臨床和轉譯研究所)



ACTRI 為臨床和轉譯研究所支持廣泛的臨床研究，能夠為受試者提供幫助。目前由醫學博士 Mark S. Wallace 教授負責管理 ACTRI 診所。

因為 UCSD 大學每年在其醫院和診所開展數百項臨床研究，所以 UCSD 大學於 2016 年開設了奧特曼臨床和轉譯研究所 (ACTRI) 大樓，匯集了醫學、化學、神經科學、分子生物學、機械工程、生物工程、計算機科學和藥學等方面的教授，用於解決新的和復雜的醫學問題，並將作為轉譯醫學臨床試驗的橋梁。

ACTRI 的主要目標是使 UCSD 的醫學研究發現更加快速、有效的轉譯運用於醫療。透過科學家和研究人員、醫療人員提供資源和信息來改善醫療保健，並鼓勵上述不同部門之間的互動。

ACTRI 所轄單位提供資源，服務和指導，包含：

臨床研究中心的教育與培訓和職業發展、生物醫學信息學、社區參與、轉譯研究技術和評估。

ACTRI 設置有實驗室包含：

- (A) 加速藥物開發中心、生物資料庫、生物檢體儲存庫、生物標記實驗室、神經影像中心。生物統計、數據庫和臨床記錄、生物訊息中心。
- (B) 教育訓練部分，醫學生、藥學生、博士後研究員培訓計畫與獎學金，研究倫理與臨床教師培訓。
- (C) 臨床研究中心 (ACTRI Center for Clinical Research)，支持臨床研究的綜合單元提供以下服務：

臨床研究設計和生物統計學有助於臨床試驗的規劃，分析和報告，並加入流行病學，人群和疾病風險的研究。使用數據分析和科學圖形的科學計算與分析。在研究倫理部分，提供機構與 UCSD 大學合作院校的研究倫理培訓課程，以確保研究人員了解、保護受試者的安全措施和控制措施。

臨床研究中心設置臨床試驗病房，提供空間和經過培訓的臨床醫護人員進行臨床研究及樣品採集和處理、核心設施、數據收集與管理。

總之 ACTRI 機構是一完整的轉譯醫學單位，從基礎的教育、培訓臨床試驗人員，協助撰寫臨床試驗計畫書，輔以申請 IRB 與受試者保護議題，提供臨床試驗病房空間與醫護人員，生物醫學臨床數據收集與生物統計專家協助分析。亦可由 UCSD、UCLA 等校從聯邦系統的醫療中心數據庫中搜索近 1200 萬個患者記錄，以便在加州大學聖地亞哥分校，加州大學洛杉磯分校，加州大學歐文分校。

- Moores Cancer Center Clinical Trials (摩爾癌症臨床試驗中心)

摩爾斯癌症中心的臨床試驗辦公室，負責監督各階段所有類型的癌症和藥物開發的數百個腫瘤學相關臨床試驗。亦可以幫受試者確定一個適合的試驗。無論選擇參加臨床試驗或接受標準治療，Moores 癌症中心始終提供優質的患者護理。是否進入臨床試驗的決定取決於受試者。該中心的臨床試驗辦公室負責監督所有類型癌症和藥物開發所有階段的試驗，目前已進行或是正在進行的約有數百項試驗。

該中心會與受試者腫瘤醫護人員了解病情，尋找最佳適合的臨床試驗的方

法是。UCSD 大學的健康醫生與臨床試驗辦公室和摩爾癌症中心的研究人員密切合作，將受試者者置於適當的臨床試驗中。最主要還有 Find a Clinical trial，只要輸入疾病名稱就可列出在 UCSD 大學該領域的所有進行中的臨床試驗，非常公開透明又方便的資訊。

- CIRM Alpha stem cell clinic (幹細胞診所)

UCSD 大學的 Alpha 幹細胞診所是加州再生醫學研究機構(CIRM: California Institute for Regenerative Medicine)所屬的幹細胞研究機構診所。亦是桑福德幹細胞臨床中心(Sanford Stem Cell Clinical Center)的細胞治療部門，具有臨床病房，專門從事早期階段與首次人體試驗。目前臨床運營經理為 Betty Cabrera 教授。

Sanford 幹細胞臨床中心致力於將具有潛力的幹細胞科學研究轉譯為臨床上的醫療療法和衍生的藥物和細胞治療的開發。這些發展促進和轉譯臨床試驗和患者治療，這將有助於更快地將轉譯醫學成為臨床常規治療，造福人類。Sanford 幹細胞臨床中心支持臨床前試驗，新藥研發 IND (臨床試驗)，幹細胞的轉化和相關研究和教育。錢煦院士亦為 Sanford 幹細胞臨床中心資深顧問。

CIRM 共有數個 Alpha stem cell clinic，分別與加州重要的醫學單位合作，設立於 UCLA、UCSD 大學與 City of Hope Cancer Center 等。各 Alpha 幹細胞診所和研究合作夥伴合作，通過簡化流程，整合資源和共享數據來加快幹細胞研究。

UCSD大學的CIRM Alpha stem cell clinic使命：

1. 促使有效的幹細胞療法與新藥的開發，為其臨床試驗安全性實施管理，以期加速再生醫學中幹細胞的臨床治療。其目標是將新的疾病治療方式藉由臨床試驗的驗證轉變為有效性的常規醫療模式。
2. 創建架構在網絡化基礎設施，網頁中公開資訊揭示 UCSD 醫學院與醫院中各科可參與臨床試驗的醫師或研究人員以及目前進行中的臨床試驗，以供參考，此為作為媒合的管道。可以安全地加速向未滿足需求的患者或受試者提供幹細胞療法。

3. 確定可行有潛在療效的細胞療法並加速其人體臨床試驗之程序。所有試驗會在專家以及臨床醫生的監督和指導，確保臨床試驗符合標準。
4. 進行人類幹細胞相關藥物和細胞療法的臨床試驗。
5. 協助建立可持續的商業模式，用於未來批准的幹細胞治療的商業運轉。

在 CIRM Alpha 幹細胞診所，目標是提供現行醫療外的患者提供幹細胞療法。該 CIRM Alpha 幹細胞診所所有 50 多項臨床試驗可供有興趣的病患參與。目前的臨床試驗重點是糖尿病，脊髓損傷，心臟病和癌症，其中細胞治療臨床試驗如下：

- ✧ 慢性心力衰竭：骨髓來源的同種異體間充質前體細胞 (Rexlemestrocel-L) 治療心力衰竭的療效和安全性的第三期臨床試驗。
- ✧ 退行性椎間盤疾病：與 DiscGenics 公司合作，開展一項同種異體細胞療法的 I 期臨床試驗，通過注射給予單一腰椎退行性椎間盤疾病引起的慢性腰痛患者。
- ✧ 骨髓增生異常症(MDS)：針對 MDS 幹細胞新抗原 (PACTN) 的個性化過繼性細胞療法，與 Persimmune 公司合作開展一項自體 T 細胞的安全性試驗，該試驗已經在骨髓增生異常綜合徵(MDS)患者體內用腫瘤特异性新抗原離體免疫。
- ✧ 脊髓損傷：人脊髓神經幹細胞移植治療慢性脊髓損傷的安全性研究研究，臨床試驗評估了將神經乾細胞移植到脊柱中的安全性。

這些細胞治療臨床試驗都可作為本院醫師、研究員參考或進一步合作的參考。CIRM 與 Sanford Stem cell clinical center 都無生產細胞產品的無層潔淨實驗室。

(5) 細胞生產潔淨室 The Advanced Cell Therapy Laboratory (ACTL)

UCSD 大學用於生產臨床試驗所需的細胞潔淨室為 The Advanced Cell Therapy Laboratory (ACTL)，隸屬於 UCSD school of medicine，ACTL 為需要 cGTP/cGMP 系統和設施的臨床試驗研究人員提供協助與操作，生產符合 cGTP 等級的細胞治療的細胞產品。

ACTL的使命主要是作為細胞治療臨床試驗諮詢、流程開發、細胞治療產品製造與細胞產品存儲。並開放供研究員或醫師申請使用，其細胞療法計劃或臨床試驗計畫須提及：所需設施、設備需求，使用細胞治療產品理由，治療目標和臨床影響。詳細描述細胞治療產品的GMP製程計劃，包括流程，規模，格式和製程時間。以及過程進行中的分析測試和產品規格。

目前ACTL負責主管為Dan S. Kaufman醫學教授，其為UCSD大學醫學科學院與細胞治療的主席 (Director of Cell Therapy)，研究領域為血液學、免疫學與幹細胞治療等專家，專門研究白血病，淋巴瘤和骨髓瘤等血癌患者，血液和骨髓移植聯合計劃的醫生之一。Kaufman教授的專業領域包括細胞的免疫療法、幹細胞、再生醫學和以自然殺手細胞(natural killer cell)的治療。他為患有復發或難治性B細胞淋巴瘤(一種非霍奇金淋巴瘤)的成人提供嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR) T細胞療法。CAR T細胞療法利用患者自身的免疫細胞識別並殺死癌細胞。在UCSD大學健康網體系提供的眾多個性化癌症療法之一。

Kaufman 教授任職於 UCSD 大學醫學院再生醫學部，其目標是為受傷，年齡或退化引起的疾病的臨床試驗帶來新療法。他負責指導細胞治療計畫，該計畫匯集了 UCSD 大學和校外研究人員以及國內和國際合作者，以發展新細胞療法的臨床試驗。Kaufman 教授還利用人類多能幹細胞，致力於開發治療復發或難治性癌症的新臨床應用，包括血液系統惡性腫瘤和實體瘤。

另硬體經理(Facility Director)Holly Young 為 ACTL，其為細胞生物學專業人員，擁有 10 年的人類胚胎幹細胞工作經驗，並將研究成果轉化為臨床前試驗和臨床試驗。公認能夠跨部門工作並處理各種任務。精通團隊經理，具有故障排除，協調，激勵和成功完成項目的成熟技能。參訪過程多是透過 Holly Young 安排，給予相當多的幫忙與協助。此次參訪就主要由 Holly Young 負責解說介紹。

ACTL提供的支援與服務：

幫助從研究和開發轉譯到符合要求的臨床細胞治療產品製造，提供可進行新藥研發和臨床試驗第 I 或 II 期研究的細胞產品，並協助幫助 UCSD 和外部研究人員進行細胞療法。

1. 優化製造流程，包括擴展，封閉系統和交付格式
2. 制定標準操作程序和批量生產記錄

3. 細胞產品製造，包括使用CliniMACS系統進行細胞收集。
4. 細胞產物表徵定性，包括流式細胞術和RT-qPCR評估。
5. 安全存儲細胞庫和細胞產品。
6. 材料風險評估和選擇。
7. 諮詢協助撰寫或審閱臨床試驗計畫與相關報告。

ACTL人員編制：

主持人：Dan S. Kaufman 教授、經理 Holly Young、另有製程人員 2 人、QA、QC 2 人，與諮詢委員 4 人，不含諮詢委員之常規編制人員計 6 人。

ACTL 硬體設備：

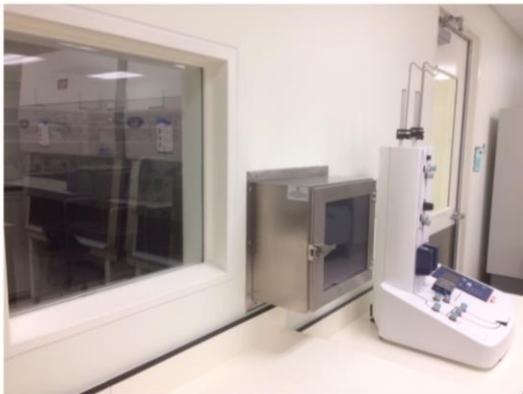
ACTL 目前配備了兩個細胞生產的潔淨室(manufacturing suites)，可實現細胞產品分區隔與多批量生產。每間潔淨室均由 ISO 7 級潔淨室和專用的 ISO 7/8 級前室(準備室、換穿潔淨衣室)組成。每個潔淨室都配有 ISO 5 生物安全櫃(biosafety cabinets)和 CO2 培養箱。與潔淨室相鄰的是 QA(Quality Assurance)與 QC(Quality Control)實驗室。在細胞產品儲存方面，ACTL 還有兩個氮氣儲存冷凍槽，適合長期儲存的細胞產品。另有持續監控設施系統和提供個別計畫的關鍵設備與儀器。

註：ISO 等級為依據 ISO 14644-1 Cleanroom standards 中潔淨室環境空氣中的懸浮微粒數量多寡作為區分。ISO 數字愈低代表潔淨程度愈高。

ISO 14644-1 Cleanroom Standards

Class	maximum particles/m ³						FED STD 209E equivalent
	≥0.1 μm	≥0.2 μm	≥0.3 μm	≥0.5 μm	≥1 μm	≥5 μm	
ISO 1	10	2.37	1.02	0.35	0.083	0.0029	
ISO 2	100	23.7	10.2	3.5	0.83	0.029	
ISO 3	1,000	237	102	35	8.3	0.29	Class 1
ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	2.9	Class 10
ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29	Class 100
ISO 6	1.0×10 ⁶	237,000	102,000	35,200	8,320	293	Class 1,000
ISO 7	1.0×10 ⁷	2.37×10 ⁶	1,020,000	352,000	83,200	2,930	Class 10,000
ISO 8	1.0×10 ⁸	2.37×10 ⁷	1.02×10 ⁷	3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000
ISO 9	1.0×10 ⁹	2.37×10 ⁸	1.02×10 ⁸	35,200,000	8,320,000	293,000	Room air

施設内部：



ACTL 參訪、座談：

1. ACTL 定位、使用原則：

UCSD 與校外 PI、生計公司皆可以申請使用潔淨室。

ACTL 開放 UCSD 校內外研究員、公司的臨床試驗計畫生產細胞，一般開放使用潔淨室的優先順序是 UCSD 大學研究員優先於校外研究員、公司。

2. 細胞產品製程：

● ACTL 技術人員是否參與生產製程？

目前主要是由 ACTL 技術人員自行參與執行細胞生產計畫，這些技術人員多自業界有潔淨室經驗人員轉職，故能熟悉相關的法規、訓練課程，較快進入實際生產狀況。否則美國使用潔淨室的相關規範有近百條，訓練新的人員需近一年時間，故有經驗的人員是較適合的操作人員。

● ACTL 有受研究員或公司委託代為生產細胞。

ACTL 會先審核 PI 或公司提出的細胞生產計畫是否適合於 ACTL 潔淨室生產細胞，計畫通過後才會放行使用潔淨室，原則上會以 ACTL 的技術人員操作為優先，因訓練、審核研究員團隊的操作人員會需近一年時間，所以會選擇以 ACTL 的人員為優先，是可以接受研究員或公司委託合作生產細胞。

3. 硬體設備管理：

- ACTL 的 ISO 7 Clean Room 只有一個進、出口且與 gown-in/out room 互通進出，如何確保人流、物流是乾淨與安全。例如：離開潔淨室到 gowning room 之後，有機會再進入潔淨室，理論上此時應該是不乾淨不能再進入潔淨室。所以 ACTL 的硬體設計是無法避免此情況。

人流方面：

ACTL 是利用 SOP 管制，原則每間維持兩人同時操作，人員進出的重要問題，採取同進同出，操作人員同時自 gown-in/out room 更衣後進入 ISO7 潔淨室，操作後同時自潔淨室返回 gown-in/out room，不允許個別自潔淨室出來至更衣室後再進入潔淨室，原則是自潔淨室出來後即不可以再進入潔淨室，必須循動線出來到潔淨室外面的輔助區。

物流方面：

細胞產品在 ISO7 潔淨室則有傳遞箱傳至外面輔助區，不會與人員一起出潔淨室到更衣室。

所以，ACTL 是靠 SOP 管控人流、物流的潔淨度、安全性。

- 細胞產品儲存在 liquid N2 桶中，各計畫的細胞產品，是否獨立或是放在同一桶。如何確保彼此不會影響。

ACTL 細胞產品是儲存在 liquid N2 桶中，並會隨時監控其液態氮含量與儲存桶溫度。細胞產品是統一放在同一桶，並沒有依個別計畫獨立儲存。

- 在潔淨室旁邊就是 QA, QC 實驗室，有 CliniMACS, qPCR, endotoxin 檢測儀器。

4. 細胞產品：

- 細胞產品最終出潔淨室的放行標準。

依生產計畫書測試 bacterial, mycoplasma, endotoxin, FDA 規範的病毒測試等符合之後才能放行進行臨床試驗。

- 若細胞產品污染時，責任歸屬。

PI 在提出細胞生產計畫書時，會要求詳細記載製成個階段的 Quality Control 評估點與負責查核人員。若是細胞產品污染時，會綜觀製程階段、facility 環境監測數值，細推是那步驟有問題，責任即可以釐清。

5. ACTL 品質管控：

- ACTL 每間潔淨室空間雖採取獨立正壓，同時間有兩個以上的計劃在不同間執行，若有其中一間污染，同一時期其它潔淨室是否需要 shutdown？其產品是否要銷毀？

因 ACTL 的兩間 ISO 7 潔淨室，空間採取獨立正壓，若是其中一間潔淨室發生污染時，只需處理消毒被污染的潔淨室，同時期的另間潔淨室仍可繼續使用。



ACTL 所屬建築



入室前更換鞋套、實驗衣



gowning in/out room



ISO 7 Clean Room (右邊還有 transfer box)



QA QC 實驗區



Liquid Nitrogen Tank



QA (Quality Assurance)著重事前，在產品完成之前的整個過程，預防產品發生瑕疵。QA 的重點放在製造方法，有了正確（能滿足品質要求）的方法，照著執行，就應該要能夠產出滿足要求的產品。

QC (Quality Control)著重事後，當產品完成後檢查工作，找出完成的成品中淺在的瑕疵。QC 的重點，則放在開發完成的結果，無論如何，針對最後的產物來做檢查，看看是否當中能夠滿足要求。

QA、QC 對於維持細胞產品都有著絕對的重要性與必要性，其 QA、QC 都要計畫主持人與細胞生產人員依送審通過之生產計畫書中記載的查核點、檢查事項確實做好並記錄，因為這些文件可以作為日後查核、釐清責任的重要依據。

(6) 實驗室研究

實驗室研究主要為錢煦院士的研究室

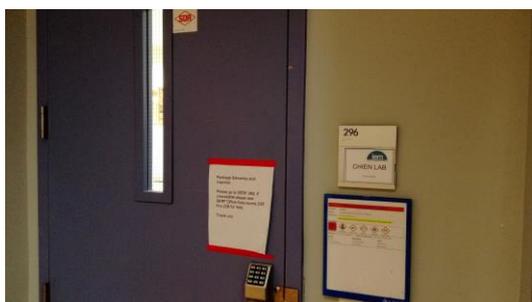
錢院士實驗室目前位於UCSD大學science and engineering research facility大樓內，實驗室儀器包含細胞流速動力模擬儀器與分析儀、細胞培養室、分子生物實驗區等。進入實驗室操作實驗之前，必須先通過UCSD大學生物實驗安全委員會的認證考試，否則是不可碰觸任何實驗。在實驗區需佩戴識別證、著正確的實驗衣與護目鏡，若實驗中會使用火源，需要著藍色防火材質實驗衣。生物實驗安全委員會人員會不定期至實驗室巡查，實驗室環境、實驗人員是否合乎規定，否則實驗室負責的研究員需申覆報告。實驗室會有一位專責同仁或稱實驗室經理人，負責統一訂購、收貨實驗試劑、耗材，用以管控重複購買的浪費。

進修項目：

- (1) 錢院士實驗室專精於生理血管動力學研究，模擬不同心血管疾病之血流流速的測定方式。
- (2) 進修期間，大部份時間都在錢煦院士實驗室，除參訪或至其它實驗室學習實驗技術。
- (3) 每週參加實驗室定期舉辦之研究進度報告會議，並不定期聽各學院舉辦之學術演講。
- (4) 使用不同的方法實驗器材來觀察細胞在不同流速下的生物物理反應。

實驗室硬體部分：

1. 實驗室門材質為不鏽鋼，相當紮實，可為防火阻隔之用。
2. 入口管理是以密碼控制，無須刷卡，只需輸入個人的密碼，可以管控人員進出。
3. 實驗室入口會張貼公告該實驗室所使用的危害性化學品、實驗環境告示，讓進入操作實驗人員能掌控與防範危險物品、環境，類似國內法規規定需在實驗室門口張貼的GHS危險物標示貼紙。
4. 氣體鋼瓶一定是有鋼製固定架固定，未使用之鋼瓶頭亦會以鋼製冒套住以保不慎傾倒時不至破壞鋼瓶頭而漏氣。
5. 化學排煙操作櫃有再加裝隔離板，確實效果很好，在操作化學品、犧牲動物時都不會聞到異味。
6. 實驗室備置防火、爆儲藏櫃，保存易燃性、危險性化學品。



實驗室入口，密碼鎖管制



危險物標示貼紙



鋼瓶固定架



化學排煙櫃



防火、爆儲藏櫃



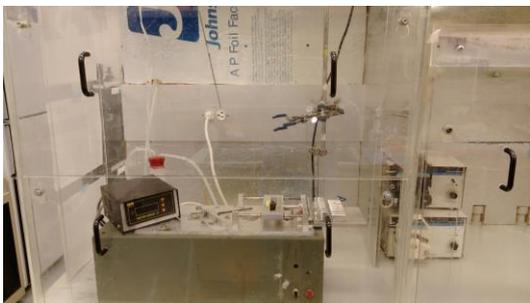
動物實驗區



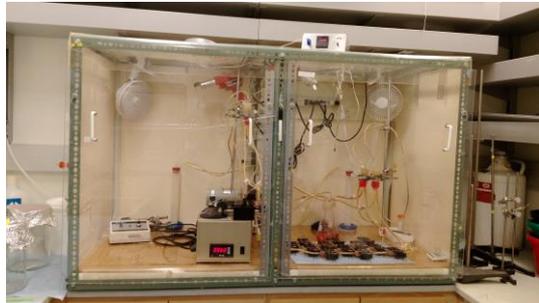
實驗區



細胞培養室



流體動力學儀



流體動力學儀



流體動力學儀



實驗室會議

三、心得

就整體硬體設備而言，UCSD 大學的 ACTL 的規模只有兩間 ISO 7 等級潔淨室，但是有 6 位常規編制人員，負責統籌、經理、製程、QA 與 QC，環境維護，相對於本院醫學科技大樓 ISO 6 等級潔淨室所配置人員，似乎 ACTL 在人力方面較為充裕。而且 ACTL 主管除本身的臨床試驗計畫亦負有招募經費與合作研究員的職責。

本院潔淨室管理團隊，主要是當作設備管理者，能夠做的就是 Quality control 包含維護潔淨室、設備、無菌環境、環境溫度、正壓空調等都是維護產品安全最佳保障。但本院醫學科技大樓潔淨室就近還有臨床試驗病房、病理檢驗部、資訊生物統計、BSL2 的實驗室、動物房供作醫學研究，這些就近的部門與研究單位是可以發揮支援潔淨室的臨床試驗計畫，與後續之分析、檢驗、生物統計分析。這是本院可以思索再加以整合跨部門合作以期發揮最大效益。

潔淨室整體規劃，ACTL 在動線設計上有所限制，其靠 SOP 規範人員、試劑、耗材與產品的流動，若有人不遵守 SOP 將會造成潛在的危險性。這或許是美國人的邏輯，製定規範後操作人員就必須遵守的法治精神。本院的潔淨室在人流、物流方面的動線有明確的硬體規範，較不易有人員因素造成污染。

所以本院潔淨室在硬體規模等級都較 ACTL 為優，且相關規範、查核也都到位。107 年月衛福部又通過「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」（特管辦法），在法規放寬細胞治療適應症的使用方面，醫療單位、生技公司等各方會積極規劃使用潔淨室生產細胞治療的產品，唯有平日做好環境潔淨度、監控、儀器設備維護、SOP 落實、文件保存系統、空調、電力等支援以維持最高等級的潔淨室，以提供生產細胞最好的環境，即足以支持醫療端的需求。

轉譯醫學是臨床研究科學家首次參與的轉譯醫學研究途徑中的一步，涉及的實驗稱為“臨床試驗”或“臨床研究”。多數實驗是從實驗室開始，被稱為基礎研究或前臨床試驗。另在允許進行臨床人體試驗之前，許多新的治療方法都在動物身上進行了測試。即便如此，在醫生和其他臨床醫生批准新的醫療器械或治療方法批准後，需要進行多種類型的臨床試驗。要使轉譯研究取得成功，溝通必須是雙向的。意即許多不同的人必須互相溝通和傾聽：基礎研究人員和臨床研究人員、臨床研究人員和受試者、受試者與醫生等。這部分就有賴諮詢單位來當作橋梁進行溝通協調。此部分在 UCSD 大學的臨床試驗機構都負有諮詢、協商的功能，不單單是作為臨床試驗

病房或是細胞生產潔淨室。

本次到 UCSD 大學為期三個月的進修、參訪，除了在錢煦院士實驗室學習亦在學術上瞭解生醫工程、生物力學、免疫學的研究領域。其實台灣實驗室的研究環境、儀器方面，與國外實驗室並駕齊驅，其中差異或許在於想法，實驗室同儕的思想較為奔放，勇於表達自己的意見，常會與不同領域交流、對談，因此常有讓人驚豔的想法，這樣會促使參與者的思想更為靈活。另外，美國同事們工作態度謹慎、專注，平日上班與下班時間分得清楚，充分利用時間工作，也充分放鬆休假，這樣效率高，成效似乎也不見得差。

四、建議事項

綜合進修、參訪心得，UCSD大學接受美國政府、民間捐款經費，用於建立的細胞生產潔淨室，以此規畫醫學發展與民眾福祉兼顧的長遠構思，有下列重點方向可為本院借鏡：

- (1)善用資源並發揮特色項目：整合UCSD大學的醫學研究、醫事人員等資源，充分發揮其功能當作諮詢、協助生產細胞治療產品、媒合受試者與臨床試驗計畫。
- (2)推展跨領域的整合：整合全UCSD大學的醫學院、相關健康體系與醫院的醫師與研究員的臨床試驗計畫，匯集各專科的研究員進行合作研究，並公開訊息給有興趣之受試者。
- (3)積極培育人才：除作為細胞生產潔淨室硬體設備的管理維護者，亦常開設臨床試驗相關教育訓練，以此提供團隊合作的契機。
- (4)積極發展產學合作：作為學界與業界之間的橋梁，將適當的臨床試驗轉進業界的資金、制度與規模，將臨床試驗計畫更加完善。