

淺談－數位科技如何改變臺灣細胞治療未來

台灣亞太產業分析專業協進會 106 年認證產業分析師 王意婷

隨著資通訊科技不斷進展，除了在 5G 及物聯網等資訊傳輸方面有突破，「人工智慧 (Artificial Intelligence, AI)」、「大數據」、「雲端科技」及「區塊鏈」等各方面的進展正在改變全球產業生態，且伴隨著產生不同類型的新創產業興起，而這些新創產業亦協助了現有產業的技術轉型與升級，醫藥產業也跟隨此浪潮因此逐漸改變中，如以醫療數據分析做為精準醫療基礎提高疾病診斷及用藥準確性、提升精準藥物開發效率、提升藥物作用療效等。尤其透過數位科技的協助，更有機會加速找出腫瘤細胞的新生物標記，以此開發新的免疫細胞治療標的；此外，由於細胞的培養過程具不確定性，在培養及擴增各階段均需確認細胞品質，因此細胞製劑製造為高人力需求及高技術門檻，在製造過程中投入數位科技的智能自動化能全時及高效完成細胞培養與製造，且期能藉此提升細胞治療產品開發速度、品質及降低細胞製造成本。

一、透過 AI 及機器學習找出免疫細胞治療新標記

近年來，隨著次世代基因體定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 成本的降低與基因體分析技術上的發展，捲起一股透過基因定序尋找致病基因的風潮。由大量 NGS 所累積之大量基因組數據再經由 AI 的深度、機器學習技術進行有效地分析後，有助於加快識別特定疾病與基因之相關性，可成為新的免疫細胞治療標記，並增快產品／療法。

專注細胞及基因療法的美國生物製藥公司 Bluebird bio (簡稱 Bluebird) 與癌症免疫療法開發公司 Gritstone Oncology (簡稱 Gritstone) 合作利用 Gritstone 專屬的 EDGE™ AI 平台分析特定的腫瘤類型，鑑別出上述腫瘤的特定生物標記，並找出可對這些特定生物標記具攻擊能力之天然 T 細胞受體 (T cell receptor, TCR)，以用於 Bluebird 已建立之癌症免疫細胞治療平台。此舉將可以將 EDGE™ AI 平台鑑別出之標靶與多種 TCR 進行 AI 分析運算，識別、驗證及找出新標靶，進一步往新型細胞療法如實體腫瘤治療目標邁進。

另外，Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) 技術

為具有將基因安插於特定專一位置的優點，因此廣泛用於專一性高且需客製化的細胞與基因治療，如嵌合抗原接受器 T 細胞（chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T 細胞）及誘導性多功能幹細胞（induced Pluripotent Stem Cell, iPS 細胞）等多種細胞及基因治療產品的製備中。

為能為患者提供更有效且準確的治療，惠康桑格研究所（Wellcome Sanger Institute）與麻省理工學院（Massachusetts Institute of Technology, MIT）透過大量癌細胞數據的彙整及比較，並驗證癌症標靶的準確性利用 CRISPR-Cas9 技術處理分析所得之 25 種不同癌種共 725 種癌症模型中的癌細胞基因，並利用機器學習驗證並找出癌細胞生存關鍵基因，以此確認那些基因為最有可能成為治療標靶，將可增快新一代癌症細胞治療的發展。

二、經由雲端資料蒐集及自動運算提升細胞製劑製造端成本效益

因應全球再生醫療產品及療法核准上市後所造成的需求，國際大廠已開始於各主要上市國家建造或併購可滿足細胞相關產品需求的大量生產的細胞製造廠，或藉由代工生產及委託研究與製造來增加產品生產。在細胞生產中，每個步驟皆由人工執行且環環相扣，因此產品的品質、產能受到細胞生產執行者的經驗與操作習慣影響，故易因人為操作疏失導致低製造效率，另外高人力成本問題是細胞治療產業另一個需要被解決的地方，透過數位科技導入雲端進行資料彙整後經由 AI 學習及分析將有機會解決產品品質、產量及增加成本效益。

Oxford BioMedica（簡稱 Oxford）擁有病毒載體開發及大量製造技術，是相關產業中的領導者。但對於所生產的病毒純度及產能方面仍希望有所提升，因此日前與微軟（Microsoft Research）合作，使用微軟的智能雲端分析系統 Microsoft Azure，對 Oxford 所累積的製程數據資料進行分析，藉之找出生產病毒的最佳製程參數，以此優化慢病毒載體生產品質，以在最佳條件下生產慢病毒載體，增加產量。

近年多個細胞療法及基因療法核准上市，但這些產品上市後的訂價屢屢創新高，以第一個核准的 CAR-T 細胞療法—Kymriah 為例分析其價格居高不下之原因，每位患者需付出的產品費用不低於 37.3 萬美元，其最大原因之一為需經過一連串複雜程序，從細胞提取、分離、培養、進行 T 細胞嵌合及在每個過程及環節的嚴格品質控制措施，這些複雜的程序目前多由人工執行，不同操作者對於細胞品質的判斷、手動操作的習慣不同，造成細胞製劑品質控制不易，且因工序複雜使得產能低，

因此若能在細胞及基因產品製造過程中實施自動化生產，不僅能減少人力支出，更可以降低人為操作失誤風險、提高生產製造效率、增加產品穩定度及品質，進而降低生產甚至治療成本。英國生物技術公司 Synthace 即認為細胞產品製備流程具高度重複性，將費時耗力的流程自動化將可以在短時間內反覆執行複雜的工序，並透過 AI 機器學習優化製程，可增進品質穩定及加快生產效率，因此 Synthace 藉由所開發的自動化軟體平台，讓細胞工廠因自動化製程增加收益。

除了製程可以透過數位科技強化生產效率及增加成本效益外，因細胞及基因治療產品特性為由活細胞組成或生產，需隨時監控及判斷細胞特性一致，以確保產品功效。GE Healthcare Life Sciences(簡稱 GE)開發自動化 Chronicle 軟體，Chronicle 可監控細胞治療產品從製備廠到臨床試驗地所有設備的運營和供應鏈物流狀態，並隨時提供即時數據採集和通知確保細胞產品品質，同時可藉由電子紀錄自動跟蹤生產步驟，提高細胞產品可追溯性，增加患者使用的安全性。

三、臺灣已累積大量生醫數據資料，加強與數位科技鏈結創造發展新機會

目前臺灣多家教學醫院及細胞治療公司擁有充沛的生物資訊資料，在現有的技術及設備中探尋新的生物標記及提高細胞治療效率。其中，震泰為增加樹突細胞癌症治療的成功機率，與 AI 公司晶泰結盟，利用晶泰開發的 AI 演算法，以此開發可對樹突細胞的抗原設計、結構最佳化及功效測試預測之軟體，希望可以加快樹突細胞療法的設計及開發。

再生醫療是臺灣政策支持的產業之一，2019 年底政府啟動國家級生物資料庫整合平台計畫，期在共享機制下再生醫療產業能更蓬勃發展。臺灣擁有豐富的生物資訊及完整的數據資料，很適合以這些生理數據及基因體資料找尋特定腫瘤的生物標記。生物標記為免疫細胞治療的起點，透過明確的生物標記，發展相對應之免疫細胞療法，如 CAR-T 細胞療法及 TCR 療法等，以此能給予患者更有效的治療。雖臺灣的半導體及 IT 終端設備製造能力全球有目共睹，但臺灣缺乏適合用於腫瘤生物標記分析的 AI 分析演算法，及 AI 與生醫兼具的整合跨域人才，若是可透過 AI 與相關硬體結合，建立如 Synthace 或 GE 開發之自動化製程監控軟體平台，用數位科技新技術平台推升臺灣細胞治療產業國際地位，同時讓細胞產品或療法獲得更高的商業價值，是值得政府及產業界思考的方向。

為能追上國際細胞治療不斷創新的技術腳步及製造能力，廣納及加速培育生

醫／數位科技軟硬體人才，在新標記尋找方面，發展生物資訊資料比對分析之相關演算平台，有機會在龐大的生物資訊中找出具免疫細胞治療發展潛力的新標記，發展國內自有的細胞療法標的；在細胞製劑製造方面，透過提供各種細胞生長特性、特徵及培養基配製等資料，由 AI 找出細胞製程最佳化條件機器深度學習、模擬及判讀，將細胞製劑製程自動化，減少人為操作問題、提升品質與產能及降低製造成本，增加我國細胞治療產業發展利基，並提升國際競爭力。

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>