

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：考察並開會)

考察美國對新興生物科技產品之檢驗管理並
參加 FDA 舉辦之-以核酸擴增技術檢測病毒
與新興技術研討會

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局
出國人 職 稱：科長、科長
姓 名：杜培文、陳惠芳

出國地區：美國
出國期間：中華民國九十年十一月二十六日至十二月九日
報告日期：中華民國九十一年三月八日

J0/
CO9006693

系統識別號:C09006693

公務出國報告提要

頁數: 26 含附件: 否

報告名稱:

考察美國對新興生物科技產品之檢驗管理並參加FDA舉辦之-以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

王鶯鶯/02-26531300

出國人員:

杜培文 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第一組 科長
陳惠芳 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 科長

出國類別: 考察

出國地區: 美國

出國期間: 民國 90 年 11 月 26 日 -民國 90 年 12 月 09 日

報告日期: 民國 91 年 03 月 08 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 組織工程產品,生物晶片,血漿原料,核酸擴增技術,FDA, CDRH, CBER

內容摘要: 此次出國考察計畫承蒙衛生署國際合作組之補助,赴美國FDA了解其新興生物科技產品(如:細胞/組織工程產品、藥品列管生物晶片、混合性疫苗、基因疫苗等)之研發現況,以及對該類產品之檢驗管理趨勢與規範,以供我國制定符合國際水準檢驗管理規範之參考。考察期間分別參訪二家醫療器材製造工廠,一家製造人工心臟瓣膜,另一家則生產人工皮膚,實際參觀其作業現場,並了解其原料之來源管制、製程管制及成品之品質管制。於FDA部分,則分別至負責醫療器材上市許可之CDRH及負責生物藥品上市許可之CBER考察。至CDRH考察之內容重點包括:醫療器材管理法規、分類方式綜覽;OST機構之介紹,OST如何以科學基礎協助CDRH之管理政策;FDA在ASTM標準開發上所參與之角色;FDA對於醫療器材上市許可之審查過程;目前正蓬勃發展之Global Harmonization of Task Force (GHTF)活動介紹;拜見CDRH之主管Dr. David Feigal;美國對於醫療器材之追蹤制度與相關規定說明;CDRH對組織工程器材之審核規定及實際案例講解;OST實驗室實地參觀。至CBER考察之內容重點包括:CBER對組織工程生物製品之管理規範;美國基因疫苗之發展現況;FDA對混合疫苗中非細胞性百日咳疫苗之品質管理相關規定及基因疫苗目前之發展情形。此外,亦參加FDA舉辦之「以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會」(Workshop on Application of Nucleic Acid Testing to Blood Borne Pathogens and Emerging Technologies),得知歐美日世界先進國家對於捐血者血液及原料血漿已幾乎全面性進行NAT檢測病毒,並了解為使NAT標準化/品質保證,各國衛生主管單位如:英國NIBSC與美國FDA均已著手製備各種之病毒核酸標準品與病毒核酸標準套組,且得知美國對NAT病毒種類與靈敏度之規定與要求,這些新知可作為推動我國對於捐血者血液進行NAT制度及作為我國訂定原料血漿進行NAT病毒種類與靈敏度等規範之參考。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘 要

此次出國考察計畫承蒙衛生署國際合作組之補助，赴美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration--FDA) 了解其新興生物科技產品 (如：細胞/組織工程產品、藥品列管生物晶片、混合性疫苗、基因疫苗等) 之研發現況，以及對該類產品之檢驗管理趨勢與規範，以供我國制定符合國際水準檢驗管理規範之參考。

考察期間分別參訪二家醫療器材製造工廠，一家製造人工心臟瓣膜，另一家則生產人工皮膚，實際參觀其作業現場，並了解其原料之來源管制、製程管制及成品之品質管制。

於 FDA 部分，則分別至負責醫療器材上市許可之「醫療器材與放射線健康中心 (Center for Devices and Radiological Health-- CDRH)」及負責生物藥品上市許可之「生物製劑評估與研究中心 (Center of Biologics Evaluation and Research -- CBER)」考察。至 CDRH 考察之內容重點包括：美國醫療器材管理法規、分類方式綜覽；科學及技術部門 (Office of Science and Technology-- OST) 機構之介紹，OST 如何以科學基礎協助 CDRH 之管理政策；FDA 在「美國測試及材料協會 (American Society for Testing and Materials International -- ASTMi)」組織工程醫療品標準開發上所參與之角色；FDA 對於醫療器材上市許可之審查過程；目前正蓬勃發展之「全球性調和組織 (Global Harmonization Task Force--GHTF)」活動介紹；拜見 CDRH 之主管 Dr. David Feigal；美國對於醫療器材之追蹤制度與相關規定說明；CDRH 對組織工程器材之審核規定及實際案例講解；OST 實驗室實地參觀。

至 CBER 考察之內容重點包括：CBER 對組織工程生物製品之管理規範；美國基因疫苗之發展現況以及 FDA 對混合疫苗中非細胞性百日咳疫苗之品質管理相關規定。

此外，亦參加 FDA 舉辦之「以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會」(Workshop on Application of Nucleic Acid Testing to Blood Borne Pathogens and Emerging Technologies)，得知歐美日世界先進國家對於捐血者血液及原料血漿已幾乎全面性進行「核酸擴增技術 (Nucleic Acid Testing-- NAT)」檢測病毒，並了解為使 NAT 標準化/品質保證，各國衛生主管單位如：英國 NIBSC 與美國 FDA 均已著手製備各種之病毒核酸標準品與病毒核酸標準套組，且得知美國對 NAT 病毒種類與靈敏度之規定與要求，這些新知可作為推動我國對於捐血者血液進行 NAT 制度及作為我國訂定原料血漿進行 NAT 病毒種類與靈敏度等規範之參考。

目 次

壹、前言及目的 -----	5
貳、參加人員與參訪行程 -----	7
參、考察與開會內容	
一、考察 FDA 之 CDRH -----	8
二、考察 FDA 之 CBER -----	9
三、參觀 Edward 工廠-----	10
四、參觀 Integra 工廠-----	10
五、參加研討會-----	11
肆、心得 -----	14
伍、建議 -----	22

壹、前言及目的

生物科技是下一波引領全球經濟走向的超級產業，世界先進國家，無不將生物技術列為國家重點科技，積極開發，咸認為生物技術產業將成為二十一世紀最具發展潛力之新興產業。在這全球生技版圖中台灣絕不能缺席，國內生物科技的研發早已行之有年，政府亦認定其為我國科技發展重點，是以行政院早於 84 年 8 月即頒訂「加強生物技術產業推動方案」，且自 86 年開始，逐年召開「生物技術產業策略（SRB）會議」，研訂具體推動方案，並已將生物技術產業列為我國重點推動發展之產業項目。

目前國際上在組織工程產品方面於人工皮膚、可吸收性骨組織、血管、幹細胞及心臟瓣膜等已大有進展，美國已有部分產品取得 FDA 上市許可，由於政府大力提倡生技產業，我國亦有多家生技公司正進行相關研究。然對於該些新興科技產品，如欲在國內申請許可上市，應如何管理規範，我國目前尚未建立有相關管理與審核規定。一件產品能否快速進入市場，攸關企業營收與市場競爭力，不容忽視，因此為建立我國生物技術產業發展之完整體系，健全相關法規，包括加強提升政府對有關生物技術醫藥管理、審核能力，乃為刻不容緩當務之急。由於美國科技發達，檢驗管理制度較為完善，檢驗技術較為先進，值得國內借鏡。因組織工程產品可分為醫療器材或生物製劑，故由各自負責主辦業務之杜培文科長與陳惠芳科長赴美國了解其新興生物科技產品如：細胞/組織工程產品、藥品列管生物晶片、混合性疫苗、基因疫苗等之研發現況，以及 FDA 對該類產品之檢驗管理趨勢與規範，以供我國制定符合國際水準檢驗管理規範之參考。

又行政院今年五月新核定「國血國用」衛生政策，推動國血國用血液製劑之實施，為有效管理血液製劑，避免經由

血液製劑之使用而感染愛滋病或傳染性肝炎或其它傳染性病毒之疾病，由陳科長參加 FDA 舉辦以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術之研討會，可供我國對血液製劑病毒安全性之檢驗管理參考之急需。

貳、參加人員與參訪行程

日期	行程
11月26日	^{a b} 起程(台北至洛杉磯)
11月27日	^{a b} 參觀 Edward LifeScience 工廠
11月28日	^{a b} 資料整理(洛杉磯至華盛頓 DC)
11月29日	^{a b} 考察 FDA 之 CDRH
11月30日	^{a b} 考察 FDA 之 CDRH
12月1日	^{a b} 資料整理
12月2日	^{a b} 資料整理
12月3日	^{a b} 考察 FDA 之 CDRH 與 CBER
12月4日	^a 考察 FDA 之 CDRH 並參加 CBER 舉辦之「以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會」 ^b 考察 FDA 之 CDRH
12月5日	^a 參加 CBER 第二天研討會 ^b 考察 FDA 之 CDRH
12月6日	^{a b} 資料整理(華盛頓 DC 至紐華克)
12月7日	^{a b} 參觀 Integra 工廠
12月8日	^{a b} 回程(紐華克-洛杉磯-台北)
12月9日	^{a b} 抵達台灣

a：陳惠芳科長行程

b：杜培文科長行程

參、考察與開會內容

此次出國考察計畫承蒙衛生署國際合作組之補助，赴美國了解其新興生物科技產品（尤其是組織工程產品、藥品列管生物晶片、混合性疫苗、基因疫苗等）之研發現況，以及對該類產品之檢驗管理趨勢與規範，以供我國制定符合國際水準檢驗管理規範之參考，進而建立相關檢驗技術。

由於組織工程產品（Tissue-engineered medical product, TEMP）乃是一種新興生物科技產品，在美國有的被列屬於醫療器材（medical device）有的則為生物製品，若為醫療器材之組織工程產品則由 FDA 之 CDRH 負責該產品上市之許可，若屬於生物藥品則由 CBER 負責該產品之上市許可。因此分別赴 CDRH 與 CBER 了解其對該類產品之審查與管理情形，以作為我國對該類產品之品質檢驗管理之參考。考察 FDA 期間，由 CDRH 派 Mr. Harry Sauberman 負責並由 Mrs. Joyce Raines 協助特別安排對我們二位之訓練課程，包括與 CDRH 與 CBER 之各相關部門負責業務者進行會議討論，且在 CDRH 考察期間幾乎是熱心地全程陪著我們。

一、考察美國食品藥物管理局之醫療器材與放射線健康中心（Center for Devices and Radiological Health, CDRH）

於 CDRH 之考察期間第一天（11 月 29 日），便由 ODE 之主管 Dr. Statland 作一個 opening remarks，本來 Dr. Statland 只預備與我們討論二十分鐘，結果卻進行了一個小時，接下來由 Mr. Ron Parr 為我們講解 FDA 對醫療器材之管理；下午則由 Office of Science and Technology 之副主管 Dr. Subhas Malghan 為我們介紹 OST 之機構並說明 OST 如何以科學基礎協助 CDRH 之管理政策，並且由 Dr. Grace Picciolo 說明 FDA 在 ASTM 標準開發上所參與之角色。第二天（11 月 30 日）早上由 Mr. Harry Sauberman 本人親自為我們說明 FDA 對於醫療器材上市許可之審查過程，下午則由到過台灣衛生署之專家 Mr. Tim Ulatowski 為我們介紹目前正蓬勃發展之 Global

Harmonization of Task Force(GHTF)活動以及 initiation of pilot program to evaluate submissions based on essential principles of safety and efficacy，下班前，我們特別被安排拜見 CDRH 之局長 Dr. David W. Feigal，他雖然因 911 事件極為忙碌疲憊，但仍抽出時間與我們會面談了將近一個小時。第三天（12 月 3 日）早上原是安排問題之討論，但因已於各講員上課時便已與他們充份討論了，故這時段臨時安排另一講員 Mr. Casper Uldriks 說明美國對於醫療器材之追蹤制度與相關規定。下午則安排至 CBER 訪問。因 12 月 4 日上午 CDRH 安排了有關對組織工程器材方面之課程，所以陳科長那天早上仍留在 CDRH，由 Dr.Celia Witten 率領其部門六位同仁，為我們講解 CDRH 對組織工程器材之審核並以實際案例作說明。12 月 4 日下午及 12 月 5 日，陳科長依預定行程參加「以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會」；杜科長則繼續於 CDRH 之考察，包括由 OST 人員 Mr. Charles Warr 帶領，實地參觀 OST 之實驗室，與「小製造商、國際及消費者援助組 (Division of Small Manufacturers, International and Consumer Assistance)」主管 Mr. John Stigi 及其他部門數位技術人員，分別就醫療器材換文協定執行情形、美國衛生套檢驗有關規定、百特公司洗腎用透析器疑似致死案之美方調查情形及體外診斷用生物晶片於美國之申請現況與管理規定，進行了解並交換意見。

二、考察美國食品藥物管理局之生物製劑評估與研究中心 (Center of Biologics Evaluation and Research CBER)

於 12 月 3 日下午至 CBER，由於 911 事件使 FDA CBER 官員個個極為忙碌，故只與 Dr. Joyce Frey 及 Dr. Darin Weber 會談，了解 CBER 對組織工程生物製品之管理規範，對於細胞性產品要求其成品中活細胞比例至少需達 70 %，且視產品可達到之程度，而提高其標準。另外針對產品含有 scaffold 以往被歸類為 device，但由於其內含有活細胞，且需要靠細胞之活性作用方能行使正常功能，則其製程管制變得極為重要，目

前有一案例申請作為心臟治療用，因此針對這種 scaffold 含有活細胞之產品，到底要歸類為 device 或 biologics，FDA CBER 即將於 2002 年 3 月召開公聽會，聽取業者、學者與專家之意見。有關治療用基因疫苗之發展，目前均都在臨床試驗中，尚未能有產品申請上市。

為更進一步得知 FDA 對混合疫苗中非細胞性百日咳疫苗之品質管理相關規定以及了解基因疫苗目前之發展情形，經由本局科技顧問李啟仁博士之臨時安排，而二位 CBER 官員當面請教，有關預防性基因疫苗之發展，亦尚未有產品申請上市。至於對於混合疫苗中非細胞性百日咳疫苗之品質管理，FDA 仍認為於最終成品之檢驗仍需進行異常毒性，以確保該疫苗之安全性。

三、參觀 Edward 工廠

愛德華生命科學公司為一跨國性公司，此次考察之地點為該公司位於加州 Irvine 之總部，由其總經理 Dana Rodriguez 負責安排考察相關事宜，考察之重點則為以動物組織製成之心臟瓣膜。首先該公司介紹其製造、品管及法規部門接待相關人員，接著參觀工廠之產品實際製造過程，包括：剪裁、縫合、滅菌等，以及品管過程，包括：動物組織來源管控及篩選、原物料進廠、製程中及最終產品之管制及檢測等。除可於參觀過程中提出各項問題外，亦可於最後之綜合討論時段互相交換意見。

該公司並設有一人工心臟瓣膜博物館，收集數十年來，各家廠牌各式各樣構造及材質之人工心臟瓣膜樣品，含機械性人工心臟瓣膜及組織性人工心臟瓣膜，且輔以專業文字說明，非常特殊且具教育性，令人印象深刻。

四、參觀 Integra 工廠

考察 Integra 公司位於紐澤西州 Plainsboro 之總部，由該

公司資深副總裁 Judith E. O'Grady 負責安排考察相關事宜，考察重點為自牛腱 (Tendon) 所萃取之 collagen 作為醫材之人工皮膚 (廠牌稱作 "Integra")，了解其 GMP 製造情形，包括其原料與動物組織來源之管控、製造流程、製程管制至成品之品質檢驗，以及倉儲管理等，由於該產品乃主用於燒燙傷傷口之治療，然該產品無法對最終成品作滅菌，故該產品之製造過程須進行嚴格管控，以便將微生物之污染降至最低。

五、參加「以核酸擴增技術檢測病毒與新興技術研討會」 (Workshop on Application of Nucleic Acid Testing to Blood Borne Pathogens and Emerging Technologies)

本研討會是由 FDA CBER 所舉辦，參加會議的有來自世界各國負責血液與血液製劑管理之官員、血液銀行工作者、血液製劑製造廠、病毒核酸檢測生技公司、微陣列製造生技公司、以及相關領域之專家學者。研討會之地點位於美國馬里蘭州國家衛生研究院 (NIH) 之 Lister Hill Auditorium 演講廳，由於場地只能容納 200 人，據本局科技科顧問之 FDA 官員余翁美瑛博士表示，由於參加人太踴躍了，太晚報名者便無法參加此研討會。

本研討會共舉行二天(12月4日至5日)，主要議題包括：
1.法規問題與相關事宜 2.標準化/品質保證 3.以 minipool NAT 進行捐血者篩選之經驗 4 對單一 NAT 之進展 5.以 minipool NAT 進行篩選 HAV 與 Parvovirus B19 之經驗 6.具被 NAT 取代之試驗 7.新興病原菌 8.新技術等。

Dr. M Bush 說明利用 NAT(nucleic Acid Test)檢測來自 Source Plasma 捐血者之混和樣品(Pooled samples)可充分且有效的降低感染 HIV-1 和 HCV 之危險性，FDA 已批准在 Source Plasma dominations 利用 NAT 以確認 HIV-1、HCV，利用已確效驗證之 NAT 方法檢測 Source Plasma dominations 中 HIV-1、HCV 病毒，將可充分有效的降低因輸血所導致的傳染性疾病

之危險性，預期在血漿製劑廠(establishments)提出使用經確效驗證之 NAT 方法之 BLA (biological license application)附錄申請，經過核准，將可利用 NAT 方法確認 Source Plasma dominations 之 HIV-1 與 HCV。

美國 FDA 官員 Dr. Paul Mied 在法規問題與相關事宜議題時，針對美國執行 NAT 情況作說明，篩檢原料血漿中 HCV 與 HIV 之核酸增幅試驗第一許可證已於 2001 年 9 月 18 日核發，而 FDA 對 HCV 回溯 (lookback) 施行之指導準則更新版將於近期內公佈。目前為止，超過 99% 之收集全血與原料血漿均以 NAT 試驗方法檢測 HCV 與 HIV，某些原料血漿收集機構亦檢測 HBV，且正在辦理 IND，產品依據血清學與 NAT 試驗結果放行，另對以 S/D 處理之血漿將檢測人類 parvovirus B19 與 HAV 當作一項製程管制。

於標準化/品質保證之議題時，英國 NIBSC 內負責執行 WHO 計畫之 Dr. John Saldanha，說明有關 HIV、HCV、HBV 等病毒核酸標準品與標準試劑組(panel)之製備與標定。而 Dr. 于翁美瑛亦說明對於實行 NAT 所需之標準品，FDA 已具備 HIV-1 與 HCV 套組，而 HBV 與 B19 套組正在研發製備中 (HBV 暫時性標準品為 2,000 IU/mL；計畫製備之 B19 標準品 < 10,000 geq/mL)。目前 WHO 標準品已具備 HCV, HIV-1, HBV 與 B19，而 HAV 標準品則正在製備中；對於 NAT 之靈敏度，FDA 要求需可於 minipools 中檢測出 HIV 與 HCV 各含 5,000 IU/mL (或於 pool 中可檢測出各含 100 IU/mL)。

有關以 minipool NAT 進行捐血者篩選經驗議題，由 NGI 及 Alpha、Baxter、Baxter Highland Immuno、Bayer、與 Aventis 等血漿製劑廠，分享其各自針對供製造用之血漿以 minipool NAT 進行篩選之經驗；另由 Gen-Probe、Roche、ARC、ABC、AIBC 等說明於血液銀行庫應用 minipool NAT 進行捐血者篩選之經驗。

於可被 NAT 取代之試驗議題，Dr. S. Stramer 說明 HIV NAT 之效果較 p24Ag 之篩選試驗來得佳，故建議以 Anti-HIV

1/2 及 HIV-1 NAT 取代 Anti-HIV 1/2 及 p24Ag 之試驗；另亦對 HBsAg 試驗與 HBV NAT 之靈敏度進行比較，發現 HBV NAT 試驗相較於偵測靈敏度可達 pg level 之 HbsAg 試劑之效果並不會特別佳，故不建議以 HBV NAT 取代 HbsAg 之試驗。

於新興病原菌議題中，對於新興病毒 human Herpes Virus 8，尚無證據顯示其會影響血液安全性。另於新技術之議題，由劍橋大學教授 Dr. D. Petersen 對於微陣列技術作介紹，並由 Dr. K. Chumakov 說明應用微陣列技術進行病原菌之偵測，雖以微陣列（microarray）技術可以發展出對捐血者血漿進行病毒之篩選，然因現階段成本太貴，不符實際經濟效益，大會勉勵業者繼續努力，降低成本，希望幾年後能看到相關產品之應用於例行血液之篩選。

肆、心得

一、美國之醫療器材分為第一、二、三級管理，組織工程類醫療品若歸屬醫療器材，大多列屬第三級，即須上市前許可及進行臨床試驗：

美國 FDA 中，主管醫療器材之單位為「醫療器材及輻射健康中心 (Center for Devices and Radiological Health--CDRH)」，現有約 1019 人員，其下又分為醫療器材評估 (Office of Device Evaluation -- ODE)、法規 (Office of Compliance)、健康及工業專案 (Office of Health and Industry Program)、監督及生物資訊 (Office of Surveillance and Biometrics)、科學及技術 (Office of Science and Technology-- OST)、系統與管理 (Office of Systems and Management) 六個部門。

醫療器材及輻射健康中心將醫療器材依其危險性高低，分為三級管理，其管制要項略述如下：

- 1、第一級：一般管制 (Class I-- General Controls)，其管理規定包括工廠註冊、產品列名、品質系統管制 (即優良製造規範 GMP)、產品標示、上市前通知 (510K)、產品紀錄及報告數項。不過其中約 508 項器材經 FDA 公告，可免除上市前通知 (510K)，而另有約 100 項器材經 FDA 公告，可免除品質系統管制。
- 2、第二級：特殊管制 (Class II--Special Controls)，列屬本級之器材，除第一級之一般管制項目外，尚須符合特殊管制項目，包括：功能性標準、上市後監督、病患登錄、指引文件及器材追溯。
- 3、第三級：上市前許可 (Class III Pre-Market Approval -- PMA)，此級為三級中管制最嚴格者，以確保產品之安全性及效能。廠商於申請上市前許可時，除第一級之一般管制項目外，大多還須提供符合臨床試驗法規 (Investigational Device Exemption--IDE) 之臨床試驗數據。而針對高危險性之器材，其臨床試驗計畫亦須先送 FDA 審核。
一般而言，組織工程類醫療品若歸屬醫療器材管理，大多

列屬第三級，須上市前許可及進行臨床試驗。

二、醫療器材及輻射健康中心之科學及技術部門 (Office of Science and Technology-- OST)，肩負提供醫療器材管理所需技術支援之重任，角色重要；醫療器材例行性檢驗係由 FDA 位於麻州 Winchester 之地區性實驗室 (Winchester Engineering Analytical Center-- WEAC) 負責：

醫療器材及輻射健康中心之科學及技術部門，為該中心之實驗室，現有約 158 人員，其任務及角色包括：參與或主導醫療器材標準之制定及採認；開發或改進醫療器材檢驗方法、設備、技術及程序；進行醫療器材上市前或上市後管理所需之性能特性評估及分析；建立目前或未來醫療器材管理上面臨之問題所需之數據；主辦或會同辦理醫療器材上市前通知、上市前許可及臨床試驗計畫申請案件之審核；就科技對醫療器材效能、安全性及使用之影響，進行相關研究等。上述多項任務之優先順序依序為標準之制定及採認；醫療器材申請案件之審核；法院案件之分析；研究發展計畫。

目前科學及技術部門進行之計畫領域包括：醫學影像評估；放射線生物學、物理學及方法學；人工器官技術；電子工程品質保證 (含電磁相容性)；軟體安全性及可靠性；器材機械性能分析；材料特性；免疫學；感染控制；流體力學及電流刺激等。而其四個主要重點領域則為：1、產品組件或成分特性檢測。2、產品性能檢測。3、曝露於輻射線或醫療器材對人體造成之生理效應。4、產生輻射線產品之檢測方法開發及應用。

此次有幸能至該部門實驗室實地參觀，雖限於時間僅匆匆一瞥，卻對其測試設備之先進，例如噪音量、電磁相容性及乳膠材質拉伸性質等之測試裝置，留下深刻印象。此外，另有部份測試設備極為特殊，係由其內部人員自行研發設計，一般市面上無法購得者，例如測試機械性心瓣膜構造設計，

於安裝使用時對血流反應之裝置。基本上，該部門係採開放之態度，歡迎業者應用其研發設計之裝置。

科學及技術部門並不執行醫療器材例行性檢驗，而係由 FDA 位於麻州 Winchester 之地區性實驗室（Winchester Engineering Analytical Center-- WEAC）負責。現行檢驗之醫療器材包括醫用手套（含手術用及檢驗用手套）、衛生套及醫療器材使用之化學性消毒液三項。

三、FDA 因應新興科技組織工程類醫療品陸續申請上市，採取居先主動之態度，除對內部同仁實施長期在職訓練外，並充分運用外部資源，且積極參與、主導相關標準之制定：

FDA 因應新興科技組織工程類醫療品快速發展，採取之策略包括成立跨中心之組織工程產品工作小組、舉辦國際及國內學術研討會、邀請世界各國專家對內部同仁實施教育訓練、出版相關研究報告、建立組織工程類醫療品相關標準。

在組織工程類醫療品相關標準之建立方面，FDA 十分借重美國測試及材料協會（American Society for Testing and Materials International --ASTMi）之組織功能。該協會為一非營利性機構，成立於 1898 年，組成會員包括產業界、使用者、消費者、政府單位代表及學術界人士。機構內設數個委員會，其中 F04”醫療及手術用材料”委員會下，第四組即為組織工程醫療品小組。其建立之標準屬志願性標準，標準建立之程序為先由技術委員會撰寫草案，送交各會員投票及討論，依據大多數會員之意見修正草案，再次投票取得大眾共識後，公布實施。標準之內容涵括檢驗方法、規格、指引、分類、專有名詞定義解說等。第四組下另設十個次委員會，分別為專有名詞、一般生物學、組織特性、組織工程生醫材料、生物分子、細胞、運送系統、評估、臨床試驗及微生物安全性。目前研擬之組織工程類醫療品相關標準約 40 多個，尚在草擬階段者約 22 個，在草案階段者約 12 個，在草案即將進入投

票階段者有 4 個，真正核定完成者僅 3 個，即「組織工程醫療品使用之基層材料特性及測試指引」、「應用於組織工程醫療品中，作為起始材料之褐藻酸 (Alginate) 之特性及測試指引」與「應用於組織工程醫療品中，作為起始材料之幾丁質 (Chitosan) 之特性及測試指引」。

值得注意的是，FDA 因應新興科技組織工程類醫療品陸續申請上市，採取居先主動之態度，除對內部同仁實施長期在職訓練外，並充分運用外部資源，且積極參與、主導相關標準之制定。如美國測試及材料協會 F04 委員會之副主席及執行秘書，均由 FDA 科學及技術部門之人員出任，即為最明顯之例子。

四、全球性調和組織 (GHTF) 之協商調和結果，對於未來全球醫療器材管理制度之發展及方向具決定性影響，我國應持續積極參與其活動，以掌握國際間醫療器材管理制度之調和趨勢：

全球性調和組織 (Global Harmonization Task Force--GHTF)，約於 1990 年代初期開始成形，基本組成會員國為美國、英國、日本、澳洲及加拿大。設立之目的在於調和世界各國醫療器材之管理制度，其組織包括由 5 個基本會員國醫療器材主管人員組成之指導委員會，以及 4 個研究小組。研究小組 SG1 工作重點在於建立醫療器材上市前法規制度之調和，如：器材之定義、基本技術要求、器材分級、符合性評估要項、使用之標準及標示規定等。研究小組 SG2 工作重點在於審視 5 會員國現行醫療器材不良反應報告系統、上市後監督系統及其他警示訊息，以建立調和之醫療器材資訊收集與報告系統。研究小組 SG3 工作重點在於審視 5 會員國現行醫療器材品質系統管理規範，以找出適於調和之部分。研究小組 SG4 工作重點在於審視 5 會員國現行醫療器材品質系統稽核制度，以建立調和性之指引文件。

目前 GHTF 基本會員國僅 5 個，並無增加之打算，其他

國家則另組成不同區域之小組，與其保持密切聯繫，我國亦以加入亞洲太平洋小組（Asia Pacific Group）之方式間接參與該組織。由於 GHTF 之協商調和結果，對於未來全球醫療器材管理制度之發展及方向具決定性影響，我國應持續積極參與其活動，以掌握國際間醫療器材管理制度之調和趨勢，供國內訂定管理政策及制度之參考。

五、愛德華生命科學公司（Edwards Lifesciences Co.）製程及品管嚴謹，值得國內效法；組織來源之管控、滅菌過程之確效及製造環境之微生物監控，為組織工程類醫療品不可忽略之管制重點：

愛德華生命科學公司為一跨國性機構，製造工廠遍佈美國加州之 Irvine 及 Laguna Hills、田納西州、猶他州、巴西、多明尼加、瑞士、日本及波多黎各等地，全球員工人數約 5000 人，相當具有規模。主要產品分為四類：1、心臟手術方面：包括心瓣膜及其修復產品。2、重症室看護方面：包括於手術中或手術後加護病房監測心臟壓力及輸出量之裝置、抗微生物導管、用後丟棄式壓力轉換器及血液控制系統。3、血管方面：包括氣球導管、手術縫合夾、血管攝影裝置及植入式人工血管等等。4、灌注用器材方面：包括心肺分路手術使用之用後丟棄式血氧器及其相關產品。

此次考察之地點為該公司位於加州 Irvine 之總部，員工總數約 1500 人，其中負責品管之部門即 120 人，研發部門亦有近百位人員，足見其對品管及研發之重視。考察之重點則為以動物組織製成之心臟瓣膜製造及品管過程，產品分為運用豬心臟及牛心包組織製造之心瓣膜二種，二者製程類似，主要步驟包括豬心臟或牛心包組織來源管控及篩選、組織修整、以 Glutaraldehyde 加上 Tween 80 之溶液多重處理、切割成需要之形狀、降低生物負荷量處理、與支架組合、縫合、初步包裝、滅菌、最終包裝等。在製造過程中並進行尺寸、厚度、破孔、洩漏、縫合效果、承受壓力及微生物試驗等檢

查。

組織工程類醫療品管制重點之一為組織來源之管控，該公司使用之豬心臟或牛心包組織均由經精挑細選之屠宰場供應，其宰殺須在美國農業部（United State Department of Agriculture- USDA）嚴格監督下實施，運送及儲存之容器或製程使用之器具均經事前檢驗。其次，由於組織工程類醫療品不適合以傳統醫療器材滅菌方法如：高壓蒸氣、環氧乙烷或輻射照設方式處理，僅能以化學滅菌方式為之，故滅菌過程之確效及製造環境之微生物監控，亦為不可忽略之管制重點。

整體而言，工廠非常重視品管，除嚴格篩選組織來源外，在製造過程之每一階段均進行檢查，同時每年實施滅菌確效，確定滅菌過程之有效性，製程及品管嚴謹，值得國內效法。

六、生物晶片產品目前於 CDRH 或 CBER 均尚未有申請上市許可：

即使以微陣列（microarray）技術可以發展出對捐血者血漿進行病毒之篩選，然因現階段成本太貴，不符實際經濟效益，故目前並無相關之產品已開發出。針對國人自行研發之生物晶片(Biochips)產品之管理，應依該產品之特性，依其用途，並參考國際規範管理之。然在目前國際尚未有相關產品前，建議可比照體外診斷試劑之管理模式，對於與輸血篩選有關者列為藥品管理，其餘則列為醫療器材管理。

七、美國 FDA 對於生物組織工程產品之管理分為 Devices 與 Biologics：

作為 covering 用途之產品，如傷口癒合（wound healing）之人工皮膚被歸類為醫療器材，主要由 CDRH 負責其上市許可之審核，另具功能性之細胞產品（如：軟骨細胞）則被歸類為生物製劑，主要由 CBER 負責其上市許可之審核。基本上，CDRH 對歸類為醫療器材之產品注重其上市前之臨床試

驗與長期毒性之考量，CBER 對歸類為生物製劑者乃注重其製程之嚴格管制。當無法歸屬於 devices 或 biologics 時，就由組織工程產品工作小組來決定，該小組之成員來自 CDRH 與 CBER。以前只要是產品含有 scaffold 便被歸類為 devices，然由於生物組織工程產品越來越複雜，若其內含有活細胞，且需要靠細胞之活性作用方能行使正常功能，則其製程管制變得極為重要，因此針對這種 scaffold 含有活細胞之產品，到底要歸類為 devices 或 biologics，FDA CBER 即將於 2002 年 3 月召開公聽會，聽取業者、學者與專家之意見，我們亦應隨時留意該公聽會之結論，以作為我國相關產品管理模式之參考。

八、Integra 工廠 GMP 製程管控嚴格，可作為將來對國內相關產品 GMP 查核之參考：

此次考察 Integra 工廠，了解該工廠對以 collagen 作為人工皮膚之醫療器材，由原料至成品之生產流程與檢驗管理。由於該產品乃主用於燒燙傷傷口之治療，然該產品無法對最終成品作滅菌，故對該產品製程須進行嚴格管控，以便將微生物之污染降至最低，對於該廠 GMP 與製程之嚴緊要求，極具深刻印象，可作為將來對國內相關產品 GMP 查核之參考借鏡。

九、生物組織工程產品之管理模式目前國際間正研訂中：

對於生物組織工程產品之管理模式，目前國際間亦正由產、官、學界共同合作，期能達成共識，有具體之檢測與審查標準可供依循。目前管理之考慮重點分為：來源、製程控制、臨床功能與微生物安全性為主要要項。應隨時收集整理國際間資料，並視我國業界發展之產品重點項目，作為規畫我國未來管理方式之參考。且應建立組織、細胞工程相關產品之 GMP、GTP 規範與查驗登記相關的法規。

十、歐美日各國血液銀行為提高使用血品之病毒安全性，目前幾乎已對捐血者血漿實施 HCV 及 HIV-1 之核酸增幅檢測 (NAT) 試驗：

歐美日各國血液銀行為提高使用血品之病毒安全性，目前幾乎已對捐血者血漿實施 HCV 及 HIV-1 之核酸增幅檢測 (NAT) 試驗，NAT 可直接偵測血漿中病毒，而以 NAT 之病毒檢測空窗期 (HBV 約 34 天、HCV 約 23 天、HIV 約 11 天) 均較血清學檢驗之空窗期 (HBV 約 59 天、HCV 約 82 天、HIV 約 22 天) 為短，可保障民眾輸血之安全性。反觀，我國檢測出 anti-HIV 陽性之血袋已有逐年增加之趨勢，而捐血中心至今尚未進行 NAT 檢測相關病毒，實應儘速規畫並執行之，以保障我國人輸血安全性。

十一、世界各主要國家對原料血漿 plasma pool 之管制情形：

歐盟已於 1999 年 7 月起規定血液製造廠對於供製造用之原料血漿 plasma pool 需進行 HCV 之病毒檢測，且德國之血液製劑國家檢驗單位 PEI 及英國血液製劑國家檢驗單位 NIBSC 要求其製造廠商應將製造用之 plasma pool 送至該單位進行 NAT 檢測，NAT 陰性者之血液製劑方可放行使用。目前美國已訂定相關草案要求血液製劑廠於 2002 年 6 月前對於血漿原料須進行 HCV 與 HIV 之 NAT 檢測。

十二、NAT 標準檢驗體系之建立及供 NAT 檢驗使用之病毒核酸檢驗國家對照標準品之製備，為刻不容緩之課題：

為使 NAT 能達標準化，英國 NIBSC 與美國 FDA 等先進國家均已建立 HIV、HCV、HBV 等病毒核酸標準品及標準套組。為因應我國「國血國用」國產血液製劑之檢驗管理，對於 NAT 標準檢驗體系之建立及供 NAT 檢驗使用之病毒核酸檢驗國家對照標準品之製備，乃為刻不容緩之課題。本局目前正著手建立 HCV 與 HBV 之 NAT 檢測標準體系與

病毒核酸標準品，然因 HIV 屬第三級危險群微生物，須於 P3 級實驗室操作，對於相關技術與注意事項均尚待學習，極希能有機會派員赴美國 FDA CBER 或英國 NIBSC 研習血漿原料中 HIV 病毒之 NAT 檢測技術與 HIV 核酸標準品之製備技術。

十三、目前我國宜規範非細胞性百日咳白喉破傷風混合疫苗 (DTaP) 於最終產品檢驗時仍應進行異常毒性試驗：

雖然歐洲藥典對所有疫苗若其製造方法經確效可証實生產之產品符合異常毒性試驗之規範，則其最終產品之檢驗不需進行異常毒性之試驗。然FDA官員認為對於非細胞性百日咳白喉破傷風混合疫苗 (DTaP) 與其它疫苗等，均應對最終產品進行異常毒性試驗，以確保該些疫苗之安全性，再讓嬰幼兒接種比較放心；而日本對疫苗異常毒性試驗之要求與美國FDA相同。因此，即使非細胞性百日咳白喉破傷風混合疫苗 (DTaP) 較whole cell之百日咳白喉破傷風混合疫苗 (DTP) 較無嚴重副作用之說法，然我國人使用DTaP疫苗歷史並不久，為確保該類產品之安全性，目前我國宜規範DTaP於最終產品檢驗時仍應進行異常毒性試驗。

伍、建議

一、出國考察、開會或受訓，均有其必要性，期間並宜視實際需要適度延長：

經由此次出國考察及開會，深切體會到其必要性，除可研習國外之管理制度及技術、吸收國外科技最新發展相關資訊及知識外，對於建立雙方主管機關間長久而深遠之關係，亦有正面效應。同時，至國外製造工廠了解其實際製程及品管重點，更有助於國內相關檢驗管理規範之訂定。

此次赴FDA考察，在本局科技顧問林秋雄博士居中協助下，不僅由醫療器材評估部門 (Office of Device Evaluation -- ODE) 主管 Dr. Bernard E. Statland 擔任引言人，並獲得醫療

器材及輻射健康中心主管 Dr. David W. Feigal 於百忙中撥冗接見，暢談醫療器材管理有關事項近一小時，實屬難得。同時，FDA 及參觀之二家美國製造工廠人員均熱忱接待，對於我們提出之各項問題亦盡力協助解答，可惜時間仍嫌不足，致有部分事項無法深入了解，建議考量改以較長之時間，如 1 至 3 個月研習之方式，應有更豐碩之收穫。

二、參照美國 FDA 對組織工程類醫療品之分類方式：

美國 FDA 對組織工程類醫療品之分類，主要考量其作用原理及實際應用。此類產品可能歸屬醫療器材、生物製劑、或以聯合性產品管理，其 FDA 之主管單位可能為醫療器材及輻射健康中心(CDRH)或生物製劑評估及研究中心(CBER)，或者由二單位共同管理。對於處於灰色地帶而不明確之產品，則送交由二單位派員組成之工作小組裁決。不過由於組織工程類醫療品為跨專業領域產品，無論申請案件主辦單位為何，另一單位均以提供諮詢之方式協助審核。國內前公告之醫療器材新分類分級管理規定，基本上係參照美國之制度，故對於組織工程類醫療品之管理類別，亦建議參照美國 FDA 之決定。

三、針對組織工程類醫療品，進行現職人員教育訓練：

組織工程類醫療品為新興科技產品，不同於傳統之醫療器材，其涉及之專業領域包括醫學工程、機械、微生物學、毒理學、分子生物學、免疫學、細胞生物學、臨床醫學及材料學等。為適當管理該類產品，衛生署宜晉用具前述專業之人員，惟礙於現行員額編制及目前業務數量，無法如數任用，但可運用外部人力資源，對現職人員進行計畫性教育訓練，以建立基本概念並增長相關知識。

四、本署為全國醫療器材主管機構，其實驗室應維持適當檢驗功能，以因應實際業務需要：

FDA 之實驗室分為二部份，一為科學及技術部門(OST)，原則上並不執行醫療器材例行性檢驗，而以提供技術性支援為主；另一則為地區性實驗室 WEAC，負責包括醫用手套(含手術用及檢驗用手套)、衛生套及醫療器材使用之化學性消毒液三項醫療器材之檢驗，並亦進行部份醫療器材檢驗相關研究計畫。雖然 FDA 之醫療器材管理方式不以檢驗為主，然某些產品上市後，產生極多不良狀況，影響使用之安全，經由消費者或使用醫院之反應，FDA 仍以上市前逐批檢驗或上市後抽驗之方式，管控醫療器材品質。本署為全國醫療器材主管機構，其實驗室亦應維持適當檢驗功能，以因應實際業務需要，保障國人健康及安全。

五、對捐血者宜進行血液相關病毒之核酸增幅檢查 (NAT)，以提高使用血液製品之安全性：

目前歐美日各國已將血液相關病毒之核酸增幅檢查 (NAT) 列入捐血之常規檢驗項目，我國也應朝此方向研究規劃。惟進行全面性 NAT 篩檢須耗費龐大經費及人力、物力，又要考慮到血品有效期限之問題，故除由中華血液基金會進行研究評估外，政府單位亦應有輔導及配合政策，以保障國人之健康。

六、我國公告之「人用血漿製劑查驗登記審查準則」，應儘速再將 HIV 納入檢測項目：

美國已訂定相關草案要求血液製劑廠於 2002 年 6 月前對於血漿原料須進行 HCV 與 HIV 之 NAT 檢測，日本自 2001 年 3 月 1 日開始所有國內製造及由國外輸入之血液製劑，其原料血漿均須經 HBV、HCV 及 HIV 之 NAT 檢測，而我國於 90 年 11 月公告之「人用血漿製劑查驗登記審查準則」已規範製造血液製劑之混合血漿均應以 NAT 檢測 HCV 之病毒核酸，應儘速再將 HIV 納入檢測項目。

七、配合「國血國用國產」血液製劑自給自足政策，宜進行相關宣導：

我國目前血液製劑之年進口量有逐年增加之趨勢，將來配合「國血國用國產」血液製劑自給自足政策，宜進行相關宣導，一方面鼓勵民眾捐血，另一方面教育民眾正確使用血液製品之觀念，避免濫用造成浪費，以逐年提高自給率，達成所有血漿製劑自給自足之目標。

八、我國應可參考美國 CBER 對生物製劑之審查與管理方式，只對生物製劑產品有關安全性及有效性部分進行檢驗：

美國 FDA 之生物製劑評估與研究中心，對於生物製劑類如血液製劑與疫苗製劑採逐批放行制度，製造廠商會將樣品與有關各批次品質記錄送至該中心後，由負責各試驗項目專業人員分別進行審核，必要時再進行檢驗，而其約有三分之二的時間精力係致力於相關研究發展工作。我國應可參考美國 CBER 對生物製劑之審查與管理方式，只對生物製劑產品有關安全性及有效性部分進行檢驗，建立一套提升檢驗水準、符合工作效率、並兼顧產品品質之監督管理制度。