

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：4.■ 實習)

赴日本研習組織工程醫療器材—人工皮膚及軟骨檢驗技術

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

出國人職稱：薦任技士

姓名：蔡瑜瑩，吳亭瑤

出國地區：日本

出國期間：92年11月16日至29日

報告日期：93年2月9日

Jo/
C09300399

公務出國報告提要

頁數：19 含附件：否

報告名稱：赴日本研習組織工程醫療器材—人工皮膚及軟骨檢驗技術

主辦機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話：

陳婉麗 /02-26531300

出國人員：

蔡瑜瑩 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第一組 薦任技士

吳亭瑤 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第一組 薦任技士

出國類別：實習

出國地區：日本

出國期間：民國 92 年 11 月 16 日-民國 92 年 11 月 29 日

報告日期：民國 91 年 2 月 9 日

分類號/目：J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞：醫療器材,組織工程,人工皮膚,人工軟骨

內容摘要：目前組織工程醫療器材，如人工皮膚及人工軟骨已有產品在國外獲得許可上市，國內亦逐漸有此類產品向衛生署申請許可上市，由於此類產品屬新興科技醫療器材，本國尚未對產品安全及功效制定明確規範，對其相關檢驗技術亦較陌生，故前往日本研習其生產之各項管制重點及檢驗技術。

此次研習除至名古屋大學醫學部組織工程研究所觀摩該所組織工程研究現況外，更學習了培養表皮細胞之基本技術，觀摩自體培養表皮之人體臨床試驗及組織工程產品之動物試驗。另外一項重點則是至 J-TEC 研習人工皮膚及軟骨之檢驗技術，該廠之人工皮膚產品已取得日本政府臨床試驗之許可，整個工廠也依循日本政府對含細胞組織產品之優良製造規範，所有相關作業均有標準操作程序可供依循。由此次之研習對自體培養之組織工程產品—人工皮膚及軟骨，從原料取得到製造完成之過程及品質管制重點能有清楚的瞭解，並且實地見習相關檢驗方法，瞭解日本厚生勞動省對此類產品之相關規定，對未來業務大有助益。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘要

目前組織工程醫療器材，如人工皮膚及人工軟骨已有產品在國外獲得許可上市，國內亦逐漸有此類產品向衛生署申請許可上市，由於此類產品屬新興科技醫療器材，本國尚未對產品安全及功效制定明確規範，對其相關檢驗技術亦較陌生，故前往日本研習其生產之各項管制重點及檢驗技術。

此次研習除至名古屋大學醫學部組織工程研究所觀摩該所組織工程研究現況外，更學習了培養表皮細胞之基本技術；觀摩自體培養表皮之人體臨床試驗及組織工程產品之動物試驗。另外一項重點則是至 J-TEC 研習人工皮膚及軟骨之檢驗技術，該廠之人工皮膚產品已取得日本政府臨床試驗之許可，整個工廠也依循日本政府對含細胞組織產品之優良製造規範，所有相關作業均有標準操作程序可供依循。由此次之研習對自體培養之組織工程產品—人工皮膚及軟骨，從原料取得到製造完成之過程及品質管制重點能有清楚的瞭解，並且實地見習相關檢驗方法，瞭解日本厚生勞動省對此類產品之相關規定，對未來業務大有助益。

目 次

一、目的	4
二、參加人員與參訪行程	4
三、研習內容	6
四、心得	18
五、建議	18

一、目的：

組織、器官的損傷及功能障礙是危害人類健康的主要因素之一，目前常用的治療方法是器官或組織的移植，移植的來源包含自體、異體和異種。自體移植有來源不足及再次手術等限制；異體和異種移植除來源供應也有問題外，還有免疫及排斥等問題。組織工程是以工程及生物的技術來發展具功能的組織來取代損壞的組織 (Vacanti & Langer, 1993)，如何將適當細胞、基質、生理活性物質及調節因子做適當的組合，並放在適當的時間及環境而使組織及器官及再生，即是組織工程技術的最終目的，也是再生醫學的一環。世界各國均將組織工程技術列為生物科技產業發展重點之一。

目前組織工程醫療器材，各國以人工皮膚及軟骨之技術最為成熟，也有產品在歐美上市，而我國亦有研究單位在進行此類產品之研發，由於此類產品屬新興科技醫療器材，國內尚未對產品安全及功效有明確規範，對其相關檢驗技術亦較陌生，至國外研習該類產品其生產之各項管制重點及檢驗技術，有其必要性。此外因應未來可能有更多組織工程產品向政府申請上市許可，各國政府均已積極制定產品法規，從上市前產品須檢附資料及製程應遵循規範，身為國家醫療器材之檢驗單位須對此類產品之檢驗與審核方式，預作瞭解及準備以因應未來業務之需要。

二、研習行程

(1)時間: 2003 年 11 月 16 日至 11 月 29 日

(2)地點: 日本名古屋市與蒲郡市

(3)行程表:

11月16日	啟程
11月17日	名古屋大學醫學部組織工學講座-研究室概況介紹
	細胞培養操作技巧練習
11月18日	動物房參觀、老鼠皮膚採取及分離
11月19日	老鼠纖維母細胞及表皮細胞培養實習
11月20日	人工皮膚移植見習及細胞繼代培養
11月21日	細胞凍結保存，台灣現狀簡報與問題討論
11月22日	星期六整理報告
11月23日	星期日整理報告
11月24日	星期一名古屋一蒲郡(日本當天為放假日)
11月25日	J-TEC 公司現況介紹
	工廠環境控制方法介紹及污染狀況測定
11月26日	日本組織工程產品法規介紹
	無菌試驗、微生物限度及熱原試驗實習
11月27日	ELASIA 及 RT-PCR 試驗實習
11月28日	人工皮膚、人工軟骨培養實習及問題討論
11月29日	研習結束，返回台灣

三、研習內容

由於此類產品之觀摩與研習地點，若無透過管道實難獲得對方之許可，此次透過 2002 年 8 月邀請至本局進行組織工程專題演講—日本專家井上紳太郎先生之介紹，得知日本 J-TEC 公司在組織工程產品方面，以人工皮膚及軟骨之製造見長，技術與規模在日本均居於領先地位，同時該公司也正在向日本厚生勞動省申請上市前許可中。經由其居中連繫得到該公司的同意而安排了此次研習。

(一) 名古屋大學醫學部組織工學講座

名古屋大學醫學部組織工學講座，其主要研究領域概括了組織工程基礎研究之技術應用與臨床試驗之結合、探討細胞基質器官的再生、大量培養細胞的方法。目標為探討如何培養具功能的人工組織及臟器。該研究室有副教授及助理教授各一位，研究生約 20 位，並與日本企業界一直保持相當好的合作關係，目前贊助及合作的對象有日本日立機器公司，TISSUE ENGINEERING INSTITUTE 及 OSTEOJENES 公司。

研究主題可分為以下幾個部分：1.牙齒再生，2.幹細胞分化成骨母細胞及軟骨之探討，3.注入型的齒骨、骨膜、軟骨及韌帶的再生，4.尿管及角膜網膜色素上皮之培養，5.TELOMERE 長度與表皮分化之關連性，6.唾液腺、腸管、尿管之再生。由於目前日本日立機器公司為該單位最大之研究贊助者，同時該研究室之主要負責人—各務秀明博士之專長為口腔外科，故牙齒相關各組織之再生為該實驗室目前研究之重點。此次由岡田邦彥博士，各務秀明博士為我們講解該實驗室之狀況，同時遺傳子及再生醫療中心負責人—賢一郎博士亦針對已應用於臨床試驗之齒骨再生及以膠原蛋白製成之神經管向我們提出解說。

1974 年由美國 Dr. Green 教授所開發的自體皮膚表皮細胞培養方

式概述如下，運用老鼠纖維母細胞 3T3 cell 培養出 feed layer 後，將人體表皮細胞由皮膚分離後，將表皮細胞在 3T3 cell feed layer 培養 2-3 星期即可獲得分層化，面積約為原來 1000 倍的表皮，作為皮膚移植用。目前在日本各教學醫院已約有 500 例之臨床治療病例，該研究室則是負責培養表皮，供應名古屋大學醫學院臨床應用治療所需。目前約有 200 個病例，應用於治療深度灼傷、白斑症、表皮鬆懈水泡症、巨大色素母斑症及難治性潰瘍等症狀。目前日本厚生勞動省並未對組織工程產品在教學醫院之臨床試驗予以規範，通常由該醫院成立之臨床試驗審議委員會通過即可進行臨床試驗。該研究室並發現口腔黏膜之上皮細胞含有比皮膚表皮細胞更多量的幹細胞，利用 3T3 cell 之培養方式可成功的培養出口腔黏膜細胞而移植至病人身上。

在齒槽骨再生方面也得到初步臨床治療成果，取自病人骨髓並分離出間葉幹細胞，再從病人自體血液中分離出 Platelet Rich Plasma，其可作為驅動骨芽細胞分化之訊號，在 β -TCP 之支架上生長出再生骨，該研究室已發展為注入型之方式，並成功應用於嚴重牙周病造成齒槽骨缺損之病人，該技術已授權給日本廠商，目前正研究如何商品化中。由於牙齒相關組織之再生所須之細胞數量遠比其他組織來的少，所以該實驗室認為未來是牙齒再生技術之時代，齒胚、齒齦、骨膜及牙周組織是目前發展之重點。同時名古屋大學醫學部也在臨床治療上成立了牙科再生治療部門支援相關臨床之應用，未來相當有發展潛力。在名古屋大學除了學習基本的表皮細胞分離及培養操作技術，同時亦見習組織工程產品之動物試驗及人體試驗，名古屋大學醫學部附設一座頗具規模之動物房，從老鼠、兔子、豬、狗及猩猩等動物都有專人飼養及管理，所以組織工程研究所需之動物來源不成問題，同時對大型動物之實驗亦有獸醫協助進行手術，故動物臨床試驗得以順利進行而可獲得良好的研究成果。此次有幸觀摩因遺傳性疾病—全身

先天性水泡症，造成手掌手指無法張開之病症，所進行之自體表皮皮膚之移植。組織工程產品未商品化之前，極可能均由學校之研究室培養完成後，即直接植入人體，其安全性及功效性如何控管，將是未來政府相關單位必須面臨之課題。

(二).日本 J-TEC 公司

皮膚具體調節及調節水份之功能，同時為抵抗外來病原之重要防線，故皮膚如受到嚴重創傷，將可能造成身體失去功能，並造成生命的危險，目前市面上之人工皮膚製品可分為五種，以重組牛膠原蛋白成份為主的人工真皮、經去細胞處理人屍體之同種真皮、含自體表皮細胞之培養表皮、含同種異體真皮纖維母細胞之培養真皮及複合型人工皮膚，相關產品如表一所示。

表一.市售人工皮膚產品

產品種類	產品名稱	公司名稱	成份
人工真皮	Integra	Integra Lifesciences(美)	重組牛膠原蛋白 glycosaminoglycan
	テルダ-ミス	テルモ	矽膠膜，重組牛膠原蛋白
同種真皮	Alloderm	LifeCell(美)	去細胞處理之人屍體
	Surederm	Hans Biomed(韓)	去細胞處理之人屍體
培養表皮	Epicel	Genzyme Biosurgery(美)	自體培養Green type sheet
	CellActive Skin	IsoTis(荷)	自體培養Green type sheet
	BioSeed-S	BioTissue Technology(德)	自體表皮角質細胞
	LasersSkin	Fidia Advanced biopolymers(義)	自體表皮角質細胞 玻尿酸
培養真皮	TransCyte	Smith&Nephew(美)	同種真皮纖維細胞 合成尼龍網

	Dermagraft	Smith&Nephew(美)	同種真皮纖維細胞 合成尼龍網 生物可吸收支架
	Hyalograft 3D	Fidia Advanced biopolymers(義)	自體真皮纖維細胞 玻尿酸
複合型皮膚	Apligraf	Organogenesis Inc(美)	同種表皮角質細胞
	Orcel	Ortec International (美)	同種真皮纖維細胞 牛膠原蛋白 生長激素

通常自體培養之皮膚，是以避免免疫反應及永久生存為目的，而同種培養則是為了創傷保護及促進生理活性物質釋放。目前深度燙傷最好之治療方式為先覆以一層經處理之屍體皮膚(cavada skin)，而後取其一塊皮膚大量培養表皮後，經 14 天後，覆蓋之死皮因排斥作用而表皮有脫落現象，此時將培養完成之自體表皮移植上去，約有 80% 之成功率。由於部分創傷如深度燒傷或糖尿病引起之組織潰瘍等，均傷及真皮層，以日本傳統觀念而言，器官捐贈並不普遍，尤其是皮膚，因此死皮來源有限。故異體真皮皮膚之培養技術仍有發展之必要，目前以北里大學為首所發展之培養真皮，已完成約 200 例之臨床試驗。

J-TEC(Japan Tissue Engineering Co. Ltd.)位於日本愛知縣蒲郡市，成立於1999年2月1日，其公司宗旨為以組織工程技術為基礎，發展、製造及販售運用於醫療用途之組織工程產品，並與許多大學及醫院之臨床實驗室有密切之合作及技術交流。目前該公司已商品化之組織工程產品為自體培養表皮(Autologous Cultured Epidermis, ACE)及自體培養軟骨(Autologous Cultured Chondrocyte, ACC)。自體培養表皮為日本第一件通過厚生省許可進行臨床試驗之組織工程產品，於2003年

3月取得許可，而自體培養軟骨則已送件至厚生省，等待厚生省許可進行臨床試驗階段。

J-TEC公司自體培養表皮的技术是由Dr. H. Green移轉而來，其製造步驟為由病人身上取下皮膚切片後，立即放入含抗生素之培養基中，於兩天內送至J-TEC公司，先做Microbial limit test，再加入Trypsin以分離表皮細胞，將表皮細胞置入含3T3-J2 cell之培養基中，於37°C含10% CO₂之環境下培養，培養期間每兩天做一次形態學檢查，約1星期做HE Stain，在放行日前五天做Microbial limit test，前兩天做Microplasma test，放行日當天則做Sterility、Microplasma test、Endotoxin、Cell count viability、Colony form efficiency、Melanocyte，並確認之前所做Microbial limit test之結果合格，即可進行自體培養表皮移植。

ACE主要用於治療嚴重難治的皮膚疾病，如深度燒傷病人為了維持其皮膚之高度活性，利用死屍之腐皮加上ACE使生命得以延續，白斑症的病人則用ACE使其患部色素再生，而Epidermolysis Bullosa的病人因其先天基因缺損，除利用基因治療外並利用ACE進行表皮細胞之移植。

而自體培養軟骨的製作步驟為由病人身上取下軟骨切片後，經由酵素處理過之軟骨細胞做Cell count檢查，再加上Atelocollagen混合均勻後置入培養皿，靜置一小時使其成膠，檢測其顏色、澄明度及硬度後，放入培養箱培養，約經過3~4星期，即可培養出軟骨細胞及細胞外間質，放行日當天做Cell count、測ECM之Glycosaminoglycan Phenotype及以RT-PCR檢測type II collagen，之後即可進行自體培養軟骨移植。

由於組織工程產品必須避免遭受微生物污染，因此對於操作環境

的管控非常重要。J-TEC公司對其製程環境的監測除記錄溫度、溼度、壓力外，並進行Airborne particle、Airborne microorganism、Microorganism on instruments/facilities及Settle plate檢測。

另外針對產品本身的安全性及有效性，品管部門對原料亦有一系列之檢測。首先針對使用於產品中的3T3-J₂ Cell，除了要有Origin, Source, and History of cells及Generation of Cell Substrate外，亦會對Cell Banks進行鑑別測試、純度分析(分析是否有細菌、黴菌、黴漿菌及病毒的存在)、Cell Substrate Stability、Tumorigenicity及Karyology，各階段進行如表二之各項測試。而針對製程中所使用到的培養液部分，會做Sterility Test / Microbial Limit Test來確認是否有細菌、黴菌及酵母菌的存在，做Broth Culture / DNA Stain / PCR來確認是否有動物來源的黴漿菌，並要求供應商提供證明確保沒有動物來源的病毒，以及使用非狂牛症疫區的產品。

表二.3T3-J₂ 細胞庫進行之各項測試

	Master cell bank	Mater work cell bank	Production cell bank	End of production	Final product
Isoenzyme Analysis	+	-	-	-	-
Bacteria and Fungi	+	+	+	-	-
Mycoplasma	+	+	+	-	-
In vitro viral contaminants	+	+	-	-	-
Inapprent viruses	+	+	-	-	-
Murine specific adventitious agents	+	-	-	-	-
Bovine virus	+	-	-	-	-
Xenotropic murine retrovirus	+	-	+	-	-
Ecotropic murine retrovirus	+	-	+	-	-
Viral like particles	+	-	+	-	-
Retrovirus	+	-	+	-	-
Tumorigenicity	+	+	-	-	+
Cell number		-	+	-	-
Karyology		-		+	+

(三).日本組織工程產品法規

目前組織工程醫療品在日本的法規，共有以下三個重點法規，(1)1999年醫藥發906號-使用細胞，組織所製成之醫療用具與醫藥品之品質與安全性確保之相關規定，(2)2000年以人類或動物為來源之原料所製造之醫藥品等之品質安全規定，(3)2001年關於修正部分藥事法施行規則省令等之實施。上述法令所制訂之考量重點可分為下列三點，(1)要求製造商須參考指引執行自我評估，以確保產品在製程中細菌，真菌與病毒的不活化及去除處理，防止傳染病的傳播。(2)申請書中應說明原料來源，檢查項目及方法，製程中細菌，真菌與病毒的不活化及去除處理，確保品質與安全之作法。(3)考量細胞組織之採集規定，製造流程之品質保證，組織與人員之管理體制，產品使用階段的安全性確保對策，個人資訊保密等項。在其所公佈之產品品質與安全指引包含下列幾點：

1.製造方法

- 1-1.利用此產品之目的-包含開發之過程、本產品之概述、治療對象、方法及利用原理、類似品開發方法及利用狀況之說明。
- 1-2.使用該類產品效能的理論根據及基礎試驗結果，證明該產品有用。
- 1-3 取得國外許可的狀況及臨床應用狀況

2.材料中所用之細胞與組織

- 2-1 材料的來源及選擇理由。
- 2-2 細胞及組織的特性及適合性。
 - 2-2-1 細胞組織之特性，如形態學的特徵，增殖的特性及表現型。
 - 2-2-2 donor的選擇基準及適合性，病歷，健康狀態如病毒的篩選，HBV、HCV、HIV、T細胞白血病及 B19 parvovirus，或其他病毒、細菌之感染，免疫適合性之考慮等項目。

2-2-3 確實記錄及保管 Donor 相關資料。

2-3 細胞及組織的採取、保存及運送。

2-3-1 採取者及採取機關的適合性，含概要說明及採取適合與否的
確認方法及結果。

2-3-2 採取部位及方法之科學性及倫理性說明。

2-3-3 對 donor 的說明、取得同意及資料保密。

2-3-4 對 donor 安全性所做的檢查。

2-3-5 採取細胞或組織所做的檢查，如採取率、生存率、微生物試
驗及特性分析等。

2-3-6 細菌、真菌與病毒的不活化及去除處理。

2-3-7 保存及運送方法，須檢附資料證明條件的適合性。

3.細胞及組織加工品之製造方法

3-1 前處理方法，如切碎、分離及洗淨。

3-2 細胞加工方法及加工後細胞特性分析。

3-3 製品化方法，無菌性及純度之確保方法，不純物及分解物之檢驗
方法、規格及成績書。

3-4 細胞庫的製造、特性分析、保存、維持管理及更新方法。

4.細胞培養

4-1 培養基組成、條件、時間及產率之說明。

4-2 培養基、添加成份(血清、生長因子及抗生素)及成份之規格。

4-3 使用生長因子須檢附細胞培養特性再現性之說明、純度及力價。

4-4 培養基及血清的品質管制方法，而血清須考慮來源的問題、對細
胞活性及增殖的影響。

5.導入基因之細胞

5-1 基因的來源及處理方式，如 clone 的方法，細胞庫調製、管理及
更新。

- 5-2 基因的構造及性質，基因產物的構造、活性及性質。
- 5-3 基因導入的材料、性質、方法、載體的來源、性質及處理方法。
- 5-4 基因導入產物的構造及特性，製造方法。
- 6.細胞及組織以外的材料
 - 6-1 材料須進行以下試驗，物理化學試驗(殘留量，溶出物，分解物)、生物相容性試驗及熱原試驗。
 - 6-2 與細胞及組織相互作用之情形，如對活性及安定性之影響、細胞變異及形質轉換及對材料是否會造成損壞。
 - 6-3 隔離細胞及組織之材安全性之考量，如免疫隔離情形、營養成份、排泄物之擴散及生理活性物質之滲透效果。
- 7.細胞組織之同一性及均一性
 - 經加工後細胞之表現型及基因型指標是否改變、生存活性及安定性之評估。
- 8.品質管理
 - 8-1 含原料之品質管理，最終產品之規格及試驗方法，製程適合性及一致性之維持，中間產品之品質管理。
 - 8-2 如無法成批之產品，由於每一個成品規格均不一致，品質管理須詳加考量。
 - 8-3.成批產品則針對以下來考量，如細胞回收率及生存率、均一性之確認、細胞生理活性物質之測定、無菌試驗、熱原試驗、製程中之不純物、細胞純度、外來生理活性物質容許量、機械性及病毒之試驗。
 - 8-4 採取措施確保細菌及黴菌之污染，另外避免於同一時間製造不同來源之細胞組織以防止交叉感染。
 - 8-5 各項標準作業之程序書。
- 9.安定性

進行安定性試驗，確認保存期限及條件、運送方式及保存容器、凍結及解凍方式之確定。

10.非臨床安全性試驗

10-1 加工後細胞性質變化，表現性及染色體檢查。

10-2 必要時對生理活性物質加以定量。

10-3 對正常細胞及組織之影響。

10-4 產生免疫反應可能性。

10-5 毒性試驗。

10-6 基因導入時，確認產物之特性及安全性，增殖變化及致癌性等。

11.產品之效能

以實驗動物或細胞證明產品之效能、治療效果及作用持續性。

12.產品於體內之動態

12-1 體內吸收及分布情況，在體內生存期間及效果持續期間。

12-2 在何種部位可達預期效果。

13.進行非臨床試驗之總說明

14.國內臨床試驗概述

14-1 外國臨床試驗報告。

14-2 試驗計畫概要。

本產品適合之病患病症相關資料、臨床試驗計畫內容摘要、實施試驗之正當性、實施地點、受試者之選擇基準、取得同意之方法、目標病例數、實施方法、觀察期間、項目、效果判定基準、感染症調查及紀錄保存。

15.確認及報告

如有與自身產品安全及品質相關之各項報告，須主動向厚生勞動省回報。

16.採取細胞組織之相關規定

16-1 採取機關須具備以下條件：

16-1-1 採取及保存之管理措施，具備知識及技術之人員。

16-1-2 設立倫理委員會，審議組織內採取之適合性。

16-1-3 設立管理者。

16-2 採取之相關說明、取得同意，可從自己同意、代為同意、提供者死亡及手術取出等來考量。

16-3 無償提供。

16-4 提供者適合性之篩選。

16-5 採取作業之適合性。

採取適當措施防止微生物污染，採取捐贈者為屍體時應注意禮儀。

16-3 記錄

16-3-1 Donor 篩選及檢查相關紀錄，採取細胞及組織之檢查紀錄。

16-3-2 採取細胞及組織確認紀錄，如採取地點、同意書、倫理委員會會議紀錄、時間及診斷審查等結果。

16-3-3 保存至少 10 年，成品應用於治療結果，感染情形等事項。

17 員工之組織與管理

17-1 具專業知識、技能與經驗負責相關製造與管理之責任。

17-2 依設施安全性及污染管控之需要建立相關出入管制措施。

17-3 教育訓練與健康管理措施。

18 產品使用階段安全性之確保

18-1 確認產品使用者之健康狀態。

18-2 使用方法及相關訊息提供。

18-3 個人情報之保護。

日本組織工程產品法規之特色為將細胞組織之相關規定附加於現行之藥品或醫療器材之優良製造規範內。

(四)日本藥事法之修訂

日本厚生勞動省因考量近年來生物基因體技術之應用，生物由來製品(biological product)之安全性，為與國際法規調和，由風險管理考量，從預防感染物污染、降低或去活化感染物質及預防感染病症之發生之觀點來修訂其藥事法。針對生物由來製品及特定生物由來製品增加不同程度之要求，生物由來製品如自體之細胞組織來源者、動物細胞組織來源者、疫苗、抗原、重組蛋白及尿液。特定生物由來製品如異體之細胞組織、血液或血漿製劑、動物器官、組織及體液萃取。針對捐出者、製造及販賣紀錄保存要求，管理者資格之限制，製造設施、原料管制、污染防治及要求規格化之設施，風險與預防之標示，定期監督報告，醫療紀錄之保密及保存時間，訂定生物由來製品及特定生物由來製品相關要求。上述措施已於 2003 年 7 月正式實施。另外更新醫療器材管理之規定，成立獨立之財團法人機構—醫藥品醫療機器總合機構，負責藥品及醫療器材之審核，另於 2005 年 4 月更新許可制度及加強上市後安全維護，由製造販賣業申請許可證，並須符合製造販賣業品質保證基準及安全管理基準。製造業須符合 ISO13485 優良製造規範。由第三者登錄認證機關負責審核第二等級之醫療器材，在檢附之技術文件上則參考國際醫療器材調和會 GHTF 建議，依 STED(Standard Technical Document)指引，要求醫療器材安全及性能之基本要求符合性證明、標示、風險分析、製造方法及重要工程管理資料及設計管制等相關資料，詳細細節正在研擬中。另外未來亦將公告符合基本要件及技術基準之相關標準供廠商參考，以 JIS、美國 FDA、歐盟採認標準為考量。同時亦將公告修正後之優良實驗室規範(Good Laboratory Practice)及優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice)。

三、心得

- 1.此次出國受訓，最大收獲即是能藉由人工皮膚及軟骨二項產品，瞭解組織工程產品之審查重點，從共通的安全性要求至個別的效能的要求。另外透過實地操作，對檢驗方法之瞭解大有助益。
- 2.此類產品之上市前審查、優良製造規範(GMP)及優良組織操作(GTP)實為一體缺一不可，確保產品之安全及有效性，未來我國實施此類產品建議應統一由一個單位負責審核及實施查核。
- 3.出國研習為磨練自己及增強實力有效方法之一，同仁應積極爭取。事先多方收集資料，運用流程管理概念，具體化學習的目標與內容，可使學習更有效率。
- 4.藉由參加國際會議，熟識相關之研究機構與公司，才能建立合作管道進而搭起有效率研習之橋樑，建議長官應多為局內同仁爭取機會。

四·建議

- 1.建立含生物性來源，如細胞、組織及動物原料醫療器材之審查基準，從原料，製程及成品之要求來確保產品之品質及安全性。
- 2.因應更多生醫材料之開發，可從相關查驗登記案件建立醫療器材材料資料庫。確認相關材料之安全性及有效性以因應未來可能因來源感染問題，如此次狂牛症事件而能對國內相關產品進行追蹤及管制。
- 3.未來之醫療品可能結合了藥品、醫療器材及生物製劑之特性，相關審核及檢驗單位應建立良好合作管道。
- 4.我國應儘速制定醫療器材臨床試驗規範，同時應確認已公告之優良人體細胞組織規範查核之對象及方式，以因應未來組織工程產品之開發及生產。同時應確認政府對醫院進行組織工程產品人體臨床試驗之管控方式。
- 5.應制定醫療器材販賣業者對自身產品品質與安全管理之強制規定措施，對使用產品之安全能多一層保障。

6.日本醫療器材法規近年來將有一系列之更新措施，值得我方密切注意，可作為未來管理之考量。*****