

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

**參加 FDA/CBER 舉辦「FDA 新人體
細胞組織法規研討會（FDA and New
Paradigm for Tissue Regulation）」**

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原薦任技正

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 94 年 01 月 31 日至 02 月 06 日

報告日期：中華民國 94 年 05 月 05 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、美國人體細胞組織新管理條例之組織架構-----	5
貳、登記註冊與產品列表最終法規概述-----	16
參、提供者合格性相關規定—有關檢驗與篩選之說明以及與草案 內容之差異-----	26
肆、提供者合格性之規定—指引及建議-----	38
伍、優良組織操作規範概述—來自草案的主要改變—品質計畫-	53
四、心得與建議-----	65

一、目的

本次出國之目的，藉由參加美國 FDA/CBER 主辦之『FDA 新人體細胞組織法規研討會 (FDA and New Paradigm for Tissue Regulation)』研討會，學習美國對人體細胞組織及其衍生之細胞產品 (human cell, tissue, and cellular-based products, HCT/Ps) 的管理模式與經驗，以因應配合國內於 93.12.13 起實施之「人體細胞組織優良操作規範」，作為本局將來執行 GTP 查核之參考，並藉參與此次 Tissue Regulation 研討會，了解美國 FDA 對於組織工程產品與細胞治療的管理模式，並藉此暢通國際資訊，建立國際合作之管道。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
一月三十一日	啓程（台北→洛杉磯）
一月三十一日	抵美（洛杉磯→達拉斯）
二月一日	出席會議
二月二日	出席會議
二月三日	出席會議
二月四日	返程（達拉斯→洛杉磯）
二月五日	抵台（洛杉磯→台北）

三、會議內容重點

美國 FDA 對人體組織管理之新規範 (FDA AND THE NEW PARADIGM FOR TISSUE REGULATION)

壹、美國人體細胞組織新管理條例之組織架構 (Toward a New Regulatory Framework for Human Cells and Tissues)

- 為何人體細胞組織產品 (human cell, tissue, cellular and tissue-based products, HCT/Ps 產品) 需要被監督：

一、HCT/Ps 產品為成長快速之生技產業

人體細胞組織工業在美國為一快速成長的新興生物科技產業，而該產業之所以具備成長迅速之實力，係基於全美國醫療體系對於組織移植 (tissue transplantation) 存在龐大之需求。事實上，自 1990 年至 2004 年的 14 年間，在美國進行的骨骼肌組織移植 (musculoskeletal transplantation) 案例數，已從每年 350,000 件成長至 1,000,000 件。而處理與操作細胞組織的新技術，不斷從學術界與生技業界被開發出來，由人體組織加器材 (tissue + device) 組合而成之組織工程產品 (tissue engineered product) 的研發亦有重大進展，而利用血液幹細胞 (hematopoietic stem cells) 進行癌症患者術後血液系統重建 (hematopoietic reconstruction) 的前景亦獲重視，此外國際間有關人體組織的經濟活動亦逐年增加。種種現象皆呈現出，人體細胞組織產業，必須被適切且合理的管理，以確保

人體細胞組織的使用安全。

二、社會大眾提升對健康議題的關注

自 80 年代至 90 年代之間，藉由腦硬膜(dura mater)組織與眼組織(eye tissue)移植，而導致患者感染人類傳染性海綿狀腦病變 (transmissible spongy-form encephalitis, TSE) —庫賈非德氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 之事件、1992 年發生之 7 名因接受來自同一提供者 (single donor) 之器官組織移植患者感染愛滋病病毒 (human immunodeficient virus) 的事件、自 1997 年起迄今超過 50 起接受者發生細菌/黴菌感染的事件、2002 年西尼羅病毒 (West Nile virus, WNV) 與肝炎病毒 (hepatitis virus) 透過血液與器官捐贈移植而感染接受者事件，以及如 SARS 等新興傳染病病原具備潛在威脅等，使社會大眾開始對健康議題愈來愈關注。

三、其他議題的考慮：

- (一) 基於公眾對於安全的期待愈來愈高。
- (二) 因技術進步，單一提供者將可提供超過 100 位接受者使用之細胞組織，如此若對傳染病無適切的評估管理，將增大移植風險。
- (三) 對於傳染病特別是如 SARS 等之新興傳染病，並非能隨時提供有效且安全無虞之檢測。

(四) 生技產業並非都會遵照產業標準並執行之。

(五) 對於細胞/組織的需求有增加的可能。

(六) 缺乏管理的產業將可能阻撓產業巨大的前景。

- **為何 FDA 需要發展一套管理 HCT/Ps 產品的新規範**

因為美國現行對於人體細胞組織之管理方式係以 1997 年公告之草案為基礎，其片段不完整且亦有部份內容已與現今之狀況不符，細胞/組織並非皆適用於現行管理條例之架構，某些以細胞為基礎之基因治療(cell-based gene therapies) 產品等已被高規格管理，某些來自臍帶血與周邊血液血液幹細胞等之細胞/組織，卻並未主動管理，而某些組織僅被最小限度的管理，仍有安全上的疑慮。然而，因前述之社會重視及管理實際需求之故，FDA 已掌握契機重新建立一套適用於人體組織細胞生產的風險管理架構，亦即在去年公告之 21 CFR 1721 Final Rule，且此次立法係由 FDA 最高管理階層主導，並將血液幹細胞納入立法提案中，而該法案亦已獲得學術界、產業界與消費者保護團體三方面的正面回應。

- **FDA 該如何管理 HCT/Ps 產品**

該管理人體細胞組織產品之最終版法案之法源，為美國食品、藥物、化妝品管理法 (Food, Drug, and Cosmetic Act, 21 U. S. C. 301 et seq.)，以及公共衛生服務法 (Public Health Service Act, 42 U. S. C. 262, 264)，此法案將器官、骨髓之管理排除在外，亦將早已納管之血液與血液製劑排除在外，但將先前未納入管理

之血液幹細胞等新興細胞組織產品列入其管轄範圍。至於 1997 年公告草案中列入管理之異種移植 (xenotransplantation)，因動物傳染病病原與人類傳染病病原間的差異頗大，亦將其排除在最終法案之外，但 FDA 將會針對異種移植再架構另一套專門管理規則。而如胚胎幹細胞、複製人、協助性生殖技術等具社會爭議性與科學爭議性之議題，仍未列入此法案中管理。

- **FDA 公告 HCT/Ps 產品管理過度法案之概要 (21 CFR 1720)**

FDA/CBER 早在 1997 年 2 月即已公告過度法案，並依據風險管理模式將範圍極廣之細胞、組織類型產品納入該過度法案中管理，該法案係基於產品特徵及與其相稱之風險，來決定產品管理之層級與類型，而相似的產品亦應以相同的模式管理，且 FDA 應該以適當的監督機制來維護民眾健康。

該法案之精神，在於確保 HCT/Ps 產品及其生產機構能達到下列五種要求：

- 一、防止傳染病傳播；
- 二、建立安全的處理與操作程序；
- 三、建立適當的臨床安全及效果；
- 四、增進社會大眾的權益；
- 五、達到對工業界的監測。

21 CFR 1270 法案中所謂的人體細胞、組織、及以細胞與組織為基礎之產品

(human cell, tissue, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps 產品)，包含骨骼肌組織 (musculoskeletal tissue)、眼組織 (ocular tissue)、細胞治療 (cell therapies)、血液幹細胞 (hematopoietic stem cells)、生殖組織 (reproductive tissue)、組織/醫材與組織/藥品之組合產品 (combination tissue/device; tissue/drug)、異體移植用人體心臟瓣膜 (human heart valve allograft)，以及腦硬膜 (dura mater) 等。

至於未列入該草案管理之人體組織，包括富含血管之器官 (vascularized organs)、最少程度處理的骨髓 (minimally manipulated bone marrow)、異種移植物 (xenograft)、血液製劑 (blood products)、人體乳汁、膠元蛋白與細胞因子等分泌性或萃取之產物 (secreted or extracted products)，以及體外診斷試劑 (*in vitro* diagnostic products) 等。

法案中明訂管轄層級有二，其一類型為符合公共衛生服務法第 361 款 (Public Health Service Act, Section 361) 之所有“剔除 (kick down)”條件的 HCT/Ps 產品，專門以 21 CFR 1720 之 CGTP 規範管理。另一為不完全符合公共衛生服務法第 361 款“剔除”條件的 HCT/Ps 產品，除以 21 CFR 1720 之 cGTP 規範管理外，尚須視此 HCT/Ps 之屬性為何者，輔以生物製劑 (biologics) 上市前審查制度 (IND/BLA) 之 CGMP 之或醫療器材 (medical devices) 上市前審查制度 (IDE/PMA) 之 QSR 規範管理。而前述所謂 PHS ACT Sec. 361 的剔除條件，係指：

- 一、最少程度處理 (minimally manipulated)；
- 二、僅以同源性用途使用 (intended for homologous use only)；
- 三、不與其他種物品組合 (not combined with another article)，惟所謂物品不包含水、結晶物質或無菌、保存及儲存相關試劑；
- 四、不具系統性效用 (systemic effect) 之 HCT/Ps 或非依靠活細胞代謝活性 (metabolic activity of living cells) 之 HCT/Ps，惟自體使用 (autologous use)、用於第一與第二等親源 (use in first and second blood relative) 及生殖用途 (reproductive use) 不在此限。

● **FDA 新版 HCT/Ps 管理法規概要**

FDA 將於今年 5 月正式全面生效之新版 HCT/Ps 管理法規 (21 CFR 1271)，主要區分為登記與列表 (Registration and Listing)、提供者合適性 (Donor Eligibility, DE) 及優良組織操作規範 (Good Tissue Practice, GTP) 等三部分，其中登記與列表及優良組織操作規範的最終法案已分別於 2004 年 5 月及 11 月公告，而提供者合適性最終法案亦將於 2005 年 5 月 25 日公告，構成完整之 21 CFR 1270 與 1271 法規，且將於 2005 年 5 月 25 日正式實施。有關登記與列表、提供者合適性及優良組織操作規範等三子法，分述如下：

- 一、登記與列表 (RL) 子法案。係規範所有從事與 HCT/Ps 生產製造有關之機構 (establishments) (此處係指符合 PHS Act Sec. 361 條款之產品：361

HCT/Ps)，皆須向 FDA/CBER 登記註冊，並列表申報其生產、處理或庫存 HCT/Ps 的種類與用途，以作為 FDA/CBER 將來查核實驗室與或生產機構之依據，FDA/CBER 亦已創設一套統一登錄系統並開放網際網路線上登錄作業，FDA/CBER 將建立決定何種類型 HCT/Ps 接受何種人類傳染病物質與傳染病（human communicable disease agent and communicable disease, HCDAD）篩檢之標準。

二、提供者合適性（DE）子法案。係規定用於製造、生產、庫存 HCT/Ps 產品之提供者之細胞組織等，皆須通過適當之人類傳染病之篩選與檢驗。對於新興傳染病之鑑別與篩選，必須使用 FDA 已核准之體外診斷試劑與方法，且必須針對各種組織細胞，選用合適且已核准之體外診斷試劑進行檢驗。檢驗結果若為陽性，必須判定該細胞組織為不合適（ineligibility）。而對於自體移植用之細胞組織提供者，不須進行相關篩選與檢驗，且可以較為彈性的方式，來考慮患者需求的迫切性及與提供者之關係。

三、優良組織操作規範（cGTP）子法案。係規範從事 HCT/Ps 產品相關之方法、設施、製程管制等各方面避免傳染/感染人類傳染病之規定，適用於各種類型之 HCT/Ps 產品，並要求各機構（醫學實驗室與產業界）必須制定一套有效之品質計畫（quality program），進行防止、檢測及缺失矯正的措施，以降低產品污染之風險。優良組織規範要求有關 HCT/Ps 產品之採集（recover）、處理（process）、儲存（store）、標示（label）、包裝（package）、

配送 (distribute) 等作業，以及提供者之篩選與檢驗 (screen/test donors)，皆須以防止導入 (introduction)、傳染 (transmission) 與散佈傳染病 (spread of communicable diseases) 為最高指導原則。GTP 法規中所謂之傳染病，包含由病毒 (viruses) 細菌 (bacteria)、黴菌 (fungi)、寄生蟲 (parasites) 及傳染性海綿狀腦病變物質 (transmissible sponge-form encephalitis, TSE agent) 所引起之疾病。GTP 法規亦規定從事 HCT/Ps 產品相關作業之機構與團體，除前述各規定外尚須進行副作用反應報告 (adverse reaction report) 與偏差報告 (deviation report) 及修正追溯機制 (tracking requirements)。

四、附加規定 (additional provision)。係針對查核權力 (inspection authority)、輸入產品 (imports) 及強制執行權力 (enforcement authority) 等方面規範有明確之定義。

五、法案公告與實施。

(一) 登記與列表子法過度法案於 2001 年 4 月 4 日公告，適用於目前美國國內已列管組織產品的管理。

(二) 對於所有涵蓋於登記與列表子法中之 HCT/Ps 產品，亦已於 2004 年 1 月 21 日納入管理，僅有人體心臟瓣膜異體移植體 (human heart valve allografts) 與腦硬膜 (dura mater) 遲至 2005 年 5 月 25 日 21 CFR 1270, 1271 法案正式生效後納入管理。

(三) 提供者合適性法案之最終法案將於 2005 年 5 月 25 日公告，優良組織操作規範亦將於該日正式生效。

● **FDA/CBER 之因應對策**

為因應美國國內 HCT/Ps 產品管理需要，FDA/CBER 於 2002 年 10 月成立細胞組織與基因治療辦公室 (Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies, OCTGT) (自血液病毒安全部門分離出來之新單位) 並開始運作，負責人為 Ed Otto 博士，其下設三組，分別為細胞與基因治療組 (Division of Cellular & Gene Therapies)、人體組織組 (Division of Human Tissues) 及臨床評估與藥理/毒理學組 (Division of Clinical Evaluation & Pharmacology/Toxicology)，各組負責人分別為 Raj Puri、Ruth Solomon 及 Cynthia Rask 博士。

● **FDA/CBER 介入管理之優勢**

- 一、統一管理法規之架構。
- 二、提供明確且可實施之基準，協助產業並確保此類具有醫療上迫切需求之產品可持續供應。
- 三、提供可預測之管理要求作為創新研發之基礎。
- 四、將社會大眾對 HCT/Ps 產品之信心建立於有效管理之上。
- 五、可從產業與民眾處取得廣泛之支援。

六、可建立一致之產業標準（industry standard）。

七、FDA 採取的是以風險管理為基礎之方法。

- （一） 以產品特徵為基礎之分級管理方法提供合適的管理形式與層級。
- （二） 如此可以最小之管理架構平台來控管所有類型的細胞組織產品。
- （三） 只要基於安全與產品效能的需求，FDA 可即時增加額外的規定來規範產品。

八、FDA 建立之管理模式將可供其他單位借鏡（如加拿大）。

● **FDA/CBER 介入管理後之挑戰**

- 一、依賴現行法規架構將限制管控細胞組織產品品質與功能的能力。
- 二、複雜的行政管理程序將造成處理時效的延宕。
- 三、以現行規定為基礎來制定新管理架構對 FDA 而言為一種挑戰。
- 四、以有限的資源來管理對社會大眾極大的衝擊亦為 FDA 的挑戰。
- 五、研議中的議題尚包括對醫院之醫療技術或附屬之產品提出有效的監督機制。
- 六、對於目前執行中的業務，亦仍有下列問題待解決：
 - （一） 須增加查核的廣度與深度。
 - （二） 對於傳染病有關之產品副作用必須快速偵測、分析與提出反應對策。

- (三) 擴大提供與新法規有關之訓練。
- (四) 須定義血液幹細胞之認證標準。
- (五) 透過國際共同風險評估，增進細胞/組織安全。

貳、登記註冊與產品列表最終法規概述 (Over View of Establishment Registration and Product Listing Final Rule)

- 制定沿革

FDA/CBER 在 1998 年提出 HCT/Ps 登記註冊與產品列表法案之立法需求，於 2001 年完成過度法案之立法，並於 2001 年參照 21 CFR 1270 中列舉之骨骼肌、眼、皮膚等組織，要求相關機構開始進行登記註冊與產品列表之作業。最終法案在 2004 年生效，將血液幹細胞與生殖組織納入管理。

因此，美國國內所有類型之 HCT/Ps 產品在 2004 年 3 月 29 日起必須開始實行註冊登記與列表之工作。然而，若該機構僅執行人類心臟瓣膜與腦硬膜（目前仍以醫療器材管理）之生產，可延至 2005 年 5 月 25 日納入管理。此外，機構完成登記註冊之程序，並不代表該機構已符合規定，該機構仍須接受 FDA/CBER 之設施查核。

- 登記註冊與產品列表最終法案

該子法案屬於 21 CFR Part 1271 的 Subpart A 與 Subpart B 部份，此最終法規提供了 21 CFR Part 1271 所有部份的目的與範圍，因此其內容提供了 21 CFR Part 1271 的重要定義，其中對於不須提出上市前審查 (premarket approval) 之 361 HCT/Ps 產品，特別訂定專門之判別基準，亦對 351 HCT/Ps 產品明訂出排除註冊登記之規定。而對於機構如何進行註冊程序，亦有詳細之說明。

- **Subpart A 與 Subpart B**

該法案之制定目的在於，對所有生產 HCT/Ps 產品之機構，創造出一種統一之註冊登記與列表系統。而所謂的生產（manufacture），泛指與 HCT/Ps 產品有關之採集（recover）、處理（process）、儲存（store）、標示（label）、包裝（package）、配送（distribute）等作業，以及與細胞組織提供者有關之篩選與檢驗。

- **定義**

一、機構（Establishment）：指從事前述生產 HCT/Ps 產品之處所，包含個人（individual）、合資公司（partnership）、財團法人或股份有限公司（corporation）、社團協會（association）或其他合法實體（legal entity），以及或從事委託製造（contract manufacturing）之製造商。

二、人體細胞、組織及細胞衍生之產品（Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-based Products, HCT/Ps）：係指含有人體細胞或組織之組成，且用於植入（implantation）、移植（transplantation）、輸注（infusion）或轉移（transfer）至人類接受者（human recipient）的商品。

三、配送（Distribution）：係指任何運送、裝載符合放行標準之 HCT/Ps 產品。

四、採集（Recovery）：係指獲得自提供者且用於植入、移植、輸注或轉移之人體細胞組織。

五、儲存（Storage）：係指保持 HCT/Ps 產品以用於配送或未來之處理。

六、處理 (Processing)：係指對 HCT/Ps 產品進行採集、儲存、標示、包裝、配送及提供者篩檢以外之任何活動。

七、最小處理 (Minimal Manipulation)：係指對於用於重建、修復或置換結構性組織 (structural tissue) 施以未改變其與原有組織相同特徵之處理。

八、同源性使用 (Homologous Use)：係指用於接受者修補、重建、置換或補充細胞組織之 HCT/Ps 產品，其內所含細胞組織之功能與提供者相同。

- **法案修正**

FDA 亦修正 21 CFR 207.20 與 807.20 有關藥品製造商與醫療器材製造商之註冊登記與列表法案，以要求前述二類型製造商在生產 HCT/Ps 產品時，必須符合 21 CFR 1271 之相關規定。

而機構若其生產之醫療器材被判定屬於 HCT/Ps 產品時，必須遵從 21 CFR 1271 中有關註冊登記與列表之規定，目前美國國內已有 65 種醫療器材被認定屬於 HCT/Ps 產品而需要從新辦理登記作業，而過去機構生產之血液幹細胞 (hematopoietic stem cells) 屬於血液製劑 (blood products)，但現亦已改列為 HCT/Ps 產品，亦須遵從 21 CFR 1271 相關註冊與列表規定，目前亦有 86 種血液產品改以 21 CFR 1271 納管。

- **1272.10 規範中以 PHS Act Sec. 361 管理產品之標準**

一、最少程度處理 (Minimal Manipulation)。

二、同源性用途使用 (Homologous Use Only)。

三、不與其他種物品組合 (not combined with another article)，惟所謂物品不包含未具備其他臨床安全性考量之水、結晶物質或無菌、保存及儲存相關試劑。

四、不具系統性效用 (systemic effect) 之 HCT/Ps 及非依靠活細胞代謝活性 (metabolic activity of living cells) 之 HCT/Ps，惟自體使用 (autologous use)、或用於第一與第二等親源 (use in first and second blood relative) 及生殖用途 (reproductive use) 不在此限。

● **1271.15 規範之排除註冊條款**

下列類型之產品，目前不適用於註冊登記與產品列表之相關規定：

一、以非臨床科學或教學使用之目的生產之 HCT/Ps 產品。

二、自某個人體內取出之 HCT/Ps 產品，於同一次手術過程中再重新植入至同一個人身上。

三、如 UPS、FedEx 等運送 HCT/Ps 產品之貨運快遞業者。

四、只接收儲存人體細胞組織，而未進行採集、篩選、檢驗、標示、包裝及配送之機構，且直接再該機構內使用該產品。

五、只採集生殖組織類型 HCT/Ps 產品，且立即進行將組織轉移至提供者配偶(或親密之性伴侶)之單位。

六、接受以註冊機構委託進行採集組織之個人（規範另訂）。

- **1271.20 不適用註冊條款之 HCT/Ps 產品**

若 HCT/Ps 產品無法符合 PHS Act Sec. 361 條款之四項判別標準時，該 HCT/Ps 產品即應以藥品（drug）、醫療器材（medical device）、或生物藥品（biological product, ex. Carticel）列管，需要進行上市前審查。而這些類型之 HCT/Ps 產品不須進行註冊登記與產品列表，待通過審查取得相關產品許可證後，才可生產、銷售與使用。

- **註冊登記注意事項**

一、初始註冊登記作業（Initial Registration）：

FDA/CBER 依據接收到的表格資訊，鍵入相關資料後，建立人體細胞組織機構註冊資料庫（human cells and tissues establishment registration database, HCTERs database），再將資料副本分送至 FDA 地區辦公室，FDA 地區辦公室將針對註冊機構是否正在運作及是否需要註冊等進行確認，確認無誤後 FDA 地區辦公室再建立一組 FEI 註冊號碼（FEI registration number）並寄回 FDA/CBER，CBER 再將載有正式註冊號碼之 3356 確認表格寄至元機構與 FDA 地區辦公室。

二、年度註冊登記作業（Annual Registration）：

FDA/CBER 在每年十一月通知已註冊機構，必須在十二月底之前完成重新簽署程序，若機構有任何資料變更，須同時向 HCTERs 資料庫辦理變更登記，

FDA 地區辦公室會再次將重新確認後之確認表格寄交該機構。

三、電子註冊作業

FDA/CBER 之網站於 2003 年 8 月起開放各機構線上註冊登記功能，FDA 建議各機構利用該方式進行登錄作業，該線上註冊作業適用於初始註冊、年度註冊、變更登記與終止作業。FDA 未來將僅開放線上註冊作業模式。

四、注意事項（What）：

- （一） 須註明機構之電話、地址與位置。
- （二） 須註明機構對話窗口之姓名、電話、住址及電子郵件信箱。
- （三） 須指明製造廠之功能，如篩選、檢驗、處理、配送等。
- （四） 須註明所有生產之 HCT/Ps 產品之類型與可能產品名稱。
- （五） 須指明產品屬於 351 HCT/Ps 或 361 HCT/Ps 分類屬性。

五、海外註冊：

- （一） 若該產品在美國境內配送，則須辦理註冊。
- （二） 須註明在美國之代理商。
- （三） 在美國之代理商須協助 FDA 安排海外查核事宜。
- （四） 未來配合美國反生物恐怖攻擊法案之實施，須列出所有承銷人名單。

六、註冊之時機 (When)：

FDA/CBER 已完成註冊登記用表格—3356 表格之製作，並公告在 FDA 網站，該表格可於 30 分鐘填寫完成。所有機構必須在開始作業五天後完成註冊登記程序，並在每年十二月以電子郵件、傳真或網路線上方式進行資料更新。若機構之所有權發生移轉或位置遷移，亦須在五日內完成資料更正程序。若有其他類型之變更，須在六個月內完成修正。

七、註冊之對象 (Who)：

血庫 (blood bank) 保存所購置並運送至其他機構使用之硬骨 (purchased bone)、醫療院所保存由外科醫師取自某一病患且將用於其他患者之組織、位於其他城鎮之附屬製造工廠、醫療院所運用特殊氣體將未來將使用之骨骼進行無菌處理之處所等，必須進行註冊登記作業。

此外，測試來自器官捐贈者檢體且其檢驗結果將用於判定提供者合適性之用之檢驗實驗室、執行提供者傳染病檢疫之檢驗實驗室、進行提供者組織採集、篩選或檢驗器官採集機構、自國外地區採集之供輸入美國國內使用之組織，以及擁有幹細胞 (stem cell) 庫之醫療機構 (擁有生殖與外科手術用骨骼庫之醫療院所屬排除對象)，亦必須進行註冊登記作業。

八、免除註冊之對象：

僅提供非臨床研究或教育用之組織、位於已註冊機構中僅用於儲存組織採

集套組之處所、僅提供同一醫院內其他外科手術用之組織輸注服務，與僅負責產品配送並不參與處理 HCT/Ps 產品之單位或仲介代理商等，則不須進行註冊登記作業。

而僅針對提供者組織進行化學或微生物試驗之檢驗實驗室、已註冊機構委託之未參與配送 HCT/Ps 產品的業務人員，以及已註冊機構之未在家工作且僅操作採集作業之員工，亦不須進行註冊登記作業。

- 美國之註冊現況

目前 FDA/CBER 之人體細胞組織機構註冊資料庫 (human cells and tissues establishment registration database, HCTERs database)，已有 1,594 個機構辦理完成登記作業，其中包含 629 家從事骨骼肌組織 (musculo-skeletal)、眼組織 (ocular)、皮膚 (skin) 組織相關業務之機構、567 家從事幹細胞 (stem cells) 相關業務之機構、360 家從事生殖組織、細胞 (reproductive tissues and cells) 相關業務之機構，以及 20 家從事體細胞 (somatic cells) 相關業務之機構，此外，尚有 137 家海外機構，其大多為從事幹細胞相關業務之單位。而 HCTERs 資料庫中之相關統計資料如下：

一、登錄機構列表產品類型統計表

Bone 硬骨	485	Heart Valve 心臟瓣膜	174	Somatic Cells 體細胞	68
------------	-----	---------------------	-----	----------------------	----

Cartilage 軟骨	233	Ligament 韌帶	241	Tendon 肌腱	264
Cornea 角膜	163	Oocyte 卵子	294	Cord Blood Stem Cells 臍帶血液幹細胞	144
Dura Mater 腦硬膜	15	PBS Cells 周邊血液幹細胞	381	Vascular Graft 血管移植	171
Embryo 胚胎	312	Sclera 鞏膜	141	Amnion 羊膜	11
Fascia 筋膜	253	Semen 精液	370		

二、登錄機構功能統計表

採集 Recovery	887
篩選 Screen	749
檢驗 Test	607
包裝 Package	591
處理 Process	797
儲存 Store	1,119
標示 Label	743
配送 Distribute	906

三、FDA 地區辦公室列管之機構數目表

New England	65	Florida	91	New Orleans	89
New York	79	Chicago	54	Kansas City	71
San Juan	7	Cincinnati	56	Denver	45
New Jersey	41	Detroit	56	Los Angeles	118
Baltimore	76	Minneapolis	71	San Francisco	78
Philadelphia	60	Int. Op. Group	129	Seattle	51
Atlanta	75	Dallas	118		

參、提供者合格性相關規定—有關檢驗與篩選之說明以及與草案內容之差異 (**Donor Eligibility Requirements-Specifics on Testing and Screening, -Major Changes from Proposed Rule**)

- 人體細胞、組織及以細胞組織為基礎產品之提供者合格性之判定

此子法案之最終版本 (Federal Register 69 FR 29786) 已於 2004 年 5 月 25 日公告, 且將與 GTP 之最終法規同步於 2005 年 5 月 25 日正式生效。部份 HCT/Ps 產品已適用該規定, 其他部份產品則於法規生效日之後適用。

而有關以人體細胞與組織為基礎之產品, FDA/CBER 早於 1999 年 9 月 30 號即已公佈其提供者合適性法規之草案 (the proposed rule of suitability determination for donor of human cellular and tissue-based products), 而 CBER 亦提供三個月的時間 (至 1999 年 12 月 29 日), 供各界各相關團體提出對該草案的意見 (comment), 然而因各界對於該草案之反應相當熱烈, 因此 CBER 另在 2000 年 4 月 18 日重新開放九十天的時間, 接受各界意見, CBER 總計接收到超過五百件有關註冊登記或 GTP 法規的建議或意見。

- 最後公告法規與草案之差異

一、新的術語 (Terminology) 及定義 (Definition):

(一) 將 “以人體細胞與組織為基礎之產品 (human cellular and tissue-based products, HCT/Ps)” 變更為 “人體細胞、組織及以人體細胞與組織為基

礎之產品（human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps）”。

（二）將“提供者合適性（donor suitability）”變更爲“提供者合格性（donor eligibility）”。

（三）變更“重大傳染病原或傳染病（relevant communicable disease agent or disease）”之定義。

（四）將“應用的提供者（directed donor）”變更爲“應用之生殖性提供者（directed reproductive donor）”。

（五）將“異種移植（xenotransplantation）”與“親密接觸（close contact）”文字自規範中刪除。

二、新增 21 CFR 1271.47 段文字，說明有關於提供者合格性之判定。

三、有關精液之提供者於捐贈後六個月須在檢驗之規定，僅適用於匿名捐贈（anonymous semen）提供者。

四、重複精液捐贈提供者，不須在每次捐贈接近行檢驗，然而除非該提供者已經再次檢驗，該精液必須至少儲存六個月以上時間才可釋出。

五、經判定合格與不合格之 HCT/Ps 產品間，已不再強制要求需已物理方式隔絕二者，最終法規已同意機構可使用其他系統進行分隔儲存。

- 六、 已不必先取得醫師同意，即可使用來自判定不合格提供者之 HCT/Ps 產品。
- 七、 所有之提供者皆須加做梅毒螺旋體（*Treponema pallidum*）之篩檢。
- 八、 部份之提供者須加做人類嗜 T 淋巴球病毒（human T-lymphocyte viruses, HTLV）的檢驗。
- 九、 所有之提供者皆須評估與異種移植風險相關之傳染病。
- 十、 巨細胞病毒（cytomegalovirus, CMV）已不被認定為屬於“重大傳染病媒”，然而 HCT/Ps 產品仍須進行巨細胞病毒之檢驗，且對於來自陽性反應提供者的 HCT/Ps 產品，必須制定標準作業程序說明。
- 十一、 若提供者的年齡小於等於一個月大，必須採檢生母之檢體。
- 十二、 組織採集前後七日內必須進行檢體取樣，對於周邊血液前驅細胞或幹細胞（peripheral blood progenitors/stem cells）而言，必須在採集細胞前三十日進行檢體取樣。
- 十三、 檢驗實驗室必須符合與 CLIA '88 相當之實驗室規範，並經由醫療保險與醫療服務中心（Center for Medicare and Medical Services, CMS）判定合格。

● **提供者合格性（Donor Eligibility, DE）之一般規定：**

除某部份產品排除之外，判定提供者合格性之規定適用於所有 HCT/Ps 產品提供者之篩選與檢驗。而判定提供者合格性之規定亦已被視為屬於 cGTP 規定之

一部份，且 HCT/Ps 產品亦須先經提供者合格性判定合格後，才可通過產品審查。

- **提供者合格性之判定 (Donor Eligibility (DE) Determination)**

提供者必須符合下述條件，才可被判定為合格提供者：

- 一、無任何危險因素之疑慮，且無任何重大傳染病之臨床記錄者。
- 二、無異體移植傳染病風險疑慮者。
- 三、重大傳染病檢驗結果為陰性或無反應者。

而合格性之判定，必須由負責之人執行且製作文件記錄，而所謂負責之人 (responsible person) 意旨被授權執行檢驗職權之受過訓練且經認證的人員。

- **重大傳染病原或傳染病之一 (Relevant Communicable Disease Agent or Disease, RCDAD) (1)**

對於所有種類之 HCT/Ps 產品而言，下列各項傳染病媒為屬於一定要進行篩檢的項目：

- 一、第一型與第二型愛滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV, types I and 2)。
- 二、B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)。
- 三、C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)。

四、包含庫賈非德氏症（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）在內之人類傳染性海綿狀腦病變（human transmissible spongy-form encephalitis, human TSE）。

五、梅毒螺旋體（Treponema pallidum）。

對於富含活體白血球（leukocyte-rich）之 HCT/Ps 產品而言，必須加做第一型與第二型人類嗜 T 淋巴球病毒（human T-lymphocyte virus, HTLV, types I and II）之檢驗項目。對於生殖類型之 HCT/Ps 產品而言，則必須加做披衣菌（Chlamydia trachomatis）與淋病雙球菌（Neisseria gonorrhoea）之檢驗項目。

● **重大傳染病原或傳染病之二 RCDAD（2）**

此類 RCDAD 係指符合判定標準的其他疾病，該類疾病或病原可能具有透過 HCT/Ps 產品直接接觸到接受者，進而導致將疾病傳染至接受者之風險，或是與下列條件相符之疾病或病原：

一、病原具備足夠之影響力或流行，導致影響到潛在提供者族群。

二、病原已被意外的或故意的釋放導致提供者有潛在感染風險。

三、疾病可能致死、或嚴重危害生命導致永久的損傷，或需要動手術來避免產生永久性損傷。

四、必須使用已開發之適當的篩檢方式，或經 FDA 核准、認可或核發上市許可證之篩檢體外診斷試劑。

- **提供者合格性判定前須完成事項 (Requirements before DE Determination Is Completed)**

一、保持 HCT/Ps 產品於隔離檢疫狀態 (quarantine)。

二、所謂隔離檢疫 (1271.3(q))，係指為避免在一明確標明用途之物理隔離區域不適當放行，而對 HCT/Ps 產品進行之儲存 (storage) 或鑑別 (identification) 作業。

三、確認 HCT/Ps 產品直到完成所有提供者合格性之判定程序後，才可自隔離檢疫區放行。

四、HCT/Ps 產品在隔離檢疫區之運送，須注意以下事項：

(一) 以明確之代號 (code) 確認提供者。

(二) 未完成提供者合格性判定之 HCT/Ps 產品須註記清楚 DE 尚未完成及非緊急醫療需求 (urgent medical need) 不可使用之標記。

(三) 緊急醫療需求係指已無其他相同類型之 HCT/Ps 產品可供取得運用，且接受者已遭受死亡威脅之時機 (1271.3(u))。

- **緊急醫療需求之使用**


須配合 HCT/P 產品使用同時伴隨之文件資訊，包含任何已經完成之篩選與檢驗結果，以及標記出上未完成之篩選與檢驗項目。且須對產品標記“未對感染

性物質評估（not evaluated for infectious substances）與警告：病人有感染傳染病之風險（warning: advise patient of communicable disease risks）”等的文字。此外，另外以書面方式告知醫師，該產品未完成篩選與檢驗，並在完成所有提供者合格性判定後，告知醫師。

- 來自判定不合格提供者之 HCT/Ps 產品

來自判定不合格提供者之 HCT/Ps 產品，須儲存於明確標示用途之物理隔離區域，或遵循適當之程序避免錯誤放行直到產品銷毀，對於來自判定不合格提供者之 HCT/Ps 產品而言，仍可有限度的從事下列使用方式：

- 一、供一、二等親血緣關係之異體使用之產品。
- 二、直接取自提供者生殖組織之生殖細胞或組織。
- 三、文件述明為緊急醫療需求使用之產品。

此外，對於判定不合格提供者之細胞組織，包裝容器大小允許時，尚須於包裝容器外標記生物危害性符號 （biohazard legend）與“警告：病人有感染傳染病之風險（warning: advise patient of communicable disease risks）”及“警告：經檢驗對某種傳染病原或傳染病有反應（warning: reactive test results for (name of disease agent or disease)）”等文字，對於非臨床使用(non-clinical use)之產品，亦須於包裝容器外標記生物危害性符號及“僅供非臨床使用(non-clinical use only)”等文字（1271.65）。

- **重要的醫療記錄 (Relevant Medical Records)**

一、對目前之提供者進行醫療歷史面談 (current donor medical history interview)。所謂“提供者醫療歷史面談 (donor medical history)”，係指對提供者進行的對談文件記錄，記述了有關提供者的醫療史，以及個人活動、行為以及增加感染 RCDAD 風險的重要的社交行為，若提供者為活人，應參與該面談，若為屍體捐贈，亦應備妥類似文件 (1271.3(n))。

二、除了對提供者進行醫療史面談外，尚須進行屍體捐贈者的身體評估報告，或活人提供者的身體檢查。而所謂“屍體捐贈者的身體評估”，係指對屍體進行臨死前採檢，或死後驗屍時進行身體檢查，以檢視是否該屍體有感染 RCDAD 的證據，或對任何可能感染 RCDAD 的徵兆進行風險評估 (1271.3(o))。

三、此外，任何可獲得的下述資訊，亦為重要之醫療記錄：

(一) 非 RCDAD 的檢驗結果。

(二) 其他醫療記錄。

(三) 驗屍與解剖報告 (coroner and autopsy reports)。

(四) 接收有關感染 RCDAD 風險評估報告的任何來源資訊或紀錄 (如社交行為、臨床症候、治療紀錄等)。

- **提供者檢驗 (Donor Testing)**

爲了充分且適當的降低傳染 RCDAD 的風險，必須檢驗提供者檢體，以驗證提供者是否遭傳染病感染。對於一個月大或小於一個月大的提供者，則必須向其生母採集檢體檢驗。而收集提供者檢體的時機，爲在提供者採集細胞組織之前後七日內完成。對於捐贈周邊血液幹細胞的提供者，則須在捐贈前三十日內完成。

用於提供者檢驗肢體外診斷試劑，必須爲已取得 FDA 上市許可證、核准或准予用於提供者檢驗的產品，並配合原廠之使用說明，對於披衣菌與淋病雙球菌的檢驗，須使用標示可供檢驗無症狀 (asymptomatic) 或低盛行率族群之診斷試劑。而對採集自屍體之檢體，亦須使用標記可用於該種特定情況之診斷試劑。

對提供者檢體進行之檢驗，可委託經由“臨床實驗室改善機構 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA-certified)”或“醫療保險與醫療輔助計畫中心 (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)”認證之檢驗實驗室執行 (1271.80)。

對於所有之提供者檢體，必須進行下列各項病原或傳染病檢驗：

- 一、第一型與第二型愛滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV, types I and 2)。
- 二、B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)。

三、C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)。

四、梅毒螺旋體 (Treponema pallidum)。

對於富含活體白血球 (leukocyte-rich) 之 HCT/Ps 產品提供者檢體，必須加做下列病原或傳染病之檢驗：

一、第一型與第二型人類嗜 T 淋巴球病毒 (human T-lymphocyte virus, HTLV, types I and II)

二、人類巨細胞病毒 (human cytomegalovirus, CMV)。若檢驗結果呈現反應性，提供者並不會立即判定為不合格。必須建立一標準操作程序來管制經檢驗為具 CMV 反應性的 HCT/Ps 產品放行。

對於生殖類型之 HCT/Ps 產品提供者檢體而言，必須加做披衣菌 (Chlamydia trachomatis) 與淋病雙球菌 (Neisseria gonorrhoea) 之檢驗。對於匿名捐贈精液之再檢驗措施：

一、於捐贈後至少六個月的時間，收集該提供者的精液並檢驗之。

二、前次捐贈之精液保留在隔離檢疫區至再驗結果為陰性或無反應。

若出現下列情況，則判定提供者為不合格：

一、提供者的篩檢試驗為具反應性，須判定該提供者為不合格。然而若非梅毒篩檢試驗呈現反應性，且特異性梅毒確認試驗結果為陰性，為唯一例外。

二、血漿稀釋被懷疑足以影響試驗結果時，亦須判定提供者為不合格。然而若輸血或輸注前檢體已檢驗成陰性時，或在適當之數學演算後顯示，血漿稀釋並不足以影響試驗結果時，不可判定為不合格。

● **血漿稀釋之懷疑 (Suspicion of Plasma Dilution)**

當提供者的年齡超過十二歲時，且已知或預期發生失血 (blood loss) 狀況、或在四十八小時內發生 2000 毫升以上的血液流失或凝結、或在一小時內發生超過 2000 毫升以上的血液結晶時，必須考慮血液發生稀釋且可能影響檢驗結果。

而當提供者的年齡為十二歲或小於十二歲時，可能會或不會發生失血現象，因此在四十八小時內發生任何量的血液流失或凝結、或在一小時內發生任何量的血液結晶時，亦必須考慮血液發生稀釋且可能影響檢驗結果。

● **提供者合格性判定的排除條款 (Exception to Requirement for Donor Eligibility Determination)**

一、自體使用 (autologous use)。

二、由接受者配偶或性伴侶提供之生殖用 HCT/Ps 產品。

三、冷凍保存之生殖用 HCT/Ps 產品，在其一開始被捐贈時排除直接提供使用，而又無法再提供額外捐贈，且該提供者目前已經篩選與檢驗時。

四、需要標記下列文字於包裝 (1271.90)：

- (一) 僅供自體移植使用 (for autologous use only)。
- (二) 未評估傳染性物質 (not evaluated for infectious substances) 及警告：病人有感染傳染病之風險 (warning: advise patient of communicable disease risks)，但若為僅供自體使用時，後段文字可省略。
- (三) 若在篩選後發現存在可能感染風險時，或有臨床證據顯示感染 RCDAD 時，須標示生物危害性符號 (biohazard legend)、警告：病人有感染傳染病之風險，以及警告：對 RCDAD 檢驗結果具反應性等文字。

肆、提供者合格性之規定—指引及建議（**Donor Eligibility Requirements-Guidance Recommendations**）

- 對工業界的指引草案：人體細胞、組織及以細胞組織為基礎的產品提供者合格性判定（**Draft Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products**）

該 69 FR 29835 指引草案配合提供者合格性最終法案之公告，於 2004 年 5 月 25 日發佈，文件編號為 Docket # 2004D-0193，目前仍開放接受各界見與建議。

該工業界指引草案之制定目的，在於：

- 一、提供業界適當建議以符合 21 CFR 1271 Subtype C 的規定。
- 二、可應用於在 2005 年 5 月 25 日或之後生產之 HCT/Ps 產品。
- 三、並非用於替代 1997 年公告應用於人體細胞、組織公告之規定。
- 四、將配合 CJD 指引公告，整合為一最終指引。

- 對於符合提供者合格性規定之特殊建議（**Specific Recommendation for Compliance with DE Rule**）

FDA/CBER 基於以下理由，認為產業應遵從對於符合提供者合格性規定之特殊建議：

- 一、決定一新興傳染病（emerging infectious disease）相關性的審查標準。此舉

可將 FDA 意圖新增某傳染病原至 RCDAD 名單的作為提供社會大眾注意，亦解釋了 FDA 確信一重大傳染病的鑑別標準已可符合產業的需要。

二、須描述特定危險因子、臨床證據、醫療證明等資料以用於提供者篩選。

三、詳列提供者的建議篩檢試驗項目。

因此 FDA/CBER 相信，如西尼羅病毒 (West Nile virus, WNV)、敗血症 (Sepsis)、痘病毒 (vaccinia) (接種天花疫苗 smallpox vaccination) 及嚴重急性呼吸道症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) 等重大傳染病原，符合前述之條件。

- **西尼羅病毒 (West Nile virus, WNV)**

一、傳染風險 (risk of transmission)：

(一) 西尼羅病毒具有自 HCT/Ps 產品傳染至接受者的潛在可能。目前已有科學證據證實西尼羅病毒可藉由器官移植、輸血或輸注血液製劑、餵食母乳 (breast-feeding) 以及自母體垂直感染等方式傳染給其他人。

(二) 隨著西尼羅病毒在美國境內從美東散播至美西地區，自 1999 年至 2003 年之間，已有足夠之確認病例，證實西尼羅病毒已在提供者族群中盛行。

二、疾病嚴重性 (severity of disease)：

(一) 感染西尼羅病毒的患者，有百分之八十的人無明顯症狀，百分之二十的人

出現類流感症狀。

(二) 每一百五十名患者中有一名會出現腦炎 (encephalitis)、腦膜炎 (menigitis)、癱瘓麻痹 (paralysis) 等症狀。

(三) 死亡率約為千分之一。

三、可獲得的篩選方法 (availability of screening measures)：

包括醫療史面談、審核醫療記錄等方式皆可用以取得提供者是否曾感染 WNV 的資訊，而若提供者在過去七日內同時出現發燒、頭痛等症狀、或在過去二十八日內被診斷感染 WNV、或在康復十四日內即捐贈的提供者，必須判定為不合格。

四、用於提供者篩選試驗方法的獲得性 (availability of tests for donor screening)：

目前並無經 FDA 核准之供捐血者篩檢 WNV 試驗，而相關之 NAT 試驗仍在研發中，目前亦無經 FDA 核准之供屍體捐贈者篩檢用的 WNV 試驗，且相關之 NAT 試驗亦正在研發中。

五、西尼羅病毒之篩檢 (screening for WNV)：

(一) 非特異性之輕微症狀：包含發燒、頭痛、身體痛、眼痛、皮膚出疹及淋巴結腫脹等。

(二) 嚴重病徵：包括腦炎、腦膜炎、腦脊髓炎與急性肌肉麻痺 (acute flaccid paralysis)，以及頭痛、高燒、脖子僵硬 (neck stiffness)、精神恍惚 (stupor)、昏睡、陣顫 (tremor)、抽搐 (convulsions) 與肌肉無力/麻痺 (muscle weakness/paralysis) 等症狀。

● 敗血症 (Sepsis)

此處所稱之敗血症，泛指菌血症 (bacteremia)、敗血病 (septicemia)、敗血症後群 (sepsis syndrome)、全身性感染 (systemic infection) 與敗血性休克 (septic shock) 等。

一、傳染風險：

(一) 造成敗血症感染的病原具有自 HCT/Ps 產品傳染至接受者的潛在可能。目前已有科學證據證實格藍氏陽性菌、格藍氏陰性菌與真菌藉由 HCT/Ps 產品傳染。

(二) 隨著敗血症病例數不斷在美國國內攀升，且其業已擠進美國前十大死因之排名，因此敗血症已在提供者族群中盛行。

二、疾病嚴重性 (severity of disease)：

感染敗血症患者的死亡率大體上介於百分之十八至二十九之間。

三、可獲得的篩選方法：

(一) 包括醫療史面談、審核醫療記錄與醫師評估等方式，用於衡量敗血症的感染風險。

(二) 若醫療記錄顯示提供者曾罹患菌血症、敗血病、敗血症後群、全身性感染與敗血性休克等病症，則提供者必須判定為不合格。

(三) 須考慮全身性徵兆，如發燒、心跳速率、呼吸速率、白血球數、陽性血液培養及低血壓等。

四、敗血症之篩檢：

(一) 臨床感染症狀，配合下述一至二項特徵：

1. 體溫超過 38°C。
2. 心跳速率超過每分鐘 90 下。
3. 呼吸速率超過每分鐘 20 次或肺二氧化碳分壓小於 32 Pascal。
4. 白血球細胞數小於 4,000、或大於 12,000、或未成熟細胞比例超過百分之十。

(二) 陽性血液培養。

(三) 無法解釋之疹子。

(四) 嚴重無法解釋之血氧過低 (hypoxemia)、升高的乳酸值、oliguria、精神狀

況改變及低血壓等。

- **痘病毒 (vaccinia、牛痘)：**

- 一、傳染風險：

(一) 痘病毒具有自 HCT/Ps 產品傳染至接受者的潛在可能。目前已有二位科學家發現當使用較毒 (virulent) 的病毒株時，會導致接種者出現病毒血症 (viremia)，然須未來更多研究證實。此外，痘病毒可自己接種長達十八日 (平均 7.8 日) 之久的接種者注射處重新恢復生長，意即痘病毒可以此種方式透過近距離接觸傳染給其他人。

(二) 隨著西尼羅病毒在美國境內從美東散播至美西地區，美國國內自 2002 年十二月起，針對職業上具有潛在天花感染風險的人士 (如軍人、警消人員)，重新啓動痘苗接種計畫，已有超過六十萬人次在美國國防部監督下接種痘苗，因此痘病毒已可能在提供者族群中散佈或出現病例。

- 二、痘苗病毒之篩檢 (screening for vaccinia)：

(一) 關於美國近期的天花疫苗接種計畫中，對於無併發症 (complication) 提供者的處置方式為：

1. 須延遲直到其皮膚疥癬 (scab) 剝落、或接種後二十一日後始可捐贈細胞組織，而若其皮膚疥癬在其自然剝落前以因外力致使其脫落，則

須延遲到接種二個月後才可進行細胞組織捐贈。

2. 對於屍體捐贈提供者而言，在無法判別其皮膚疥癬剝落時間點的情況下，則在已接種疫苗二十一日後且無任何可視疥癬存在之屍體提供者，可判定為合格提供者。

(二) 對於美國近期天花疫苗接種計畫中有產生併發症（如 Eczema vaccinatum：接種者濕疹、Generalized vaccinia：全身性水泡疹、Progressive vaccinia：接種者發生細胞免疫不全之壞死性結痂、Postvaccinial encephalitis：接種後痘苗性腦炎以及 Vaccinial keratitis：自我感染眼部之痘苗性角膜炎）之提供者而言，在併發症消失後延遲十四日，才可進行細胞組織捐贈。

(三) 對於近距離接觸痘苗接種者之提供者而言，若無任何皮膚疥癬或其他併發症產生，則可判定合格。若其身體出現疥癬，則須延遲適當時日後再捐贈，若其身體曾出現疥癬，且之後便不再產身疥癬時，其疥癬為自然剝離，則該提供者可判定為合格，而若其疥癬在自然剝離前即已脫落，則須延遲三個月後才可進行捐贈。而若發生嚴重併發症者，則須待症狀解除十四後再捐贈細胞組織。

- 於流行期之嚴重急性呼吸道症候群（**Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS – during Outbreaks**）

一、傳染風險：

(一) SARS 冠狀病毒 (SARS-CoV) 具有自 HCT/Ps 產品傳染至接受者的潛在可能。因為目前僅在 SARS 患者的腎臟、肺臟、肺灌流沖洗液中分離出病毒，因此對於曾經前往疫區旅遊且離開疫區十日內之提供者，或曾與 SARS 患者近距離接觸的提供者，是否會成為 HCT/Ps 產品之前在傳染者仍無法確認。

(二) 2003 年 SARS 流行期，在美國僅八名確認病例，並未在美國擴散開來。因此相關之盛行率統計必須與其他公共衛生機構合作評估。

二、可獲得的篩選方法：

對於此類提供者之醫療史面談，必須包含旅遊史、與相關醫療記錄之審核，目前僅有當美國疾病管制中心 (Center for Disease Control and Research, CDC) 於其網站公佈 SARS 疫區名單後，而全球各地出現人傳人之感染現象，且提供者符合下列條件時，必須判定為不合格。

(一) 提供者為 SARS 已知或疑似病例，或在過去二十八日接受 SARS 治療者。

(二) 在過去十四日內發生與 SARS 患者近距離接觸者。

(三) 在過去十四日曾旅遊至或居住在 SARS 疫區者。

三、SARS 流行期之 SARS 篩檢：

- (一) 無症狀/輕微呼吸道症狀 (asymptomatic/mild respiratory illness) 者。無症狀感染者不會出現病毒血症，但血漿中可檢測到抗 SARS 抗體的存在。
- (二) 中度呼吸道症狀 (moderate respiratory illness) 者。其體溫超過 38°C 或 100°F，且出現如咳嗽、呼吸短促、呼吸困難與缺氧等下呼吸道臨床徵兆。
- (三) 嚴重呼吸道症狀 (severe respiratory illness) 者。除持續高燒使體溫超過 38°C 或 100°F，亦出現咳嗽、呼吸短促、呼吸困難與缺氧等下呼吸道臨床徵兆，其胸腔 X 光檢查呈現肺炎或呼吸困難症候群 (respiratory distress syndrome)。

● **異種移植的傳染病風險 (Communicable Disease Risk from Xenotransplantation)**

所謂異種移植 (xenotransplantation)，係指任何涉及自非人類動物移植、植入、輸注活細胞、組織或器官至人體，或將人體體液、細胞、組織或器官於活體外 (*ex vivo*) 接觸活的非人類動物細胞、組織或器官的操作步驟。

FDA/CBER 建議必須延遲接受異種移植產品接受者個人、或接受異種移植產品接受者之親密接觸者的細胞組織捐贈。而此處所謂之輕密接觸者，係指性伴侶、家庭成員與家庭醫療照護者等，可經由婚姻關或其他活動導致上述成員交換彼此血液、唾液等體液 (如共用刮鬍刀、或家庭看護暴露於慢性病患者的痰液等)。

- **現行規定草案與 1997 年七月基準之差異 (Compare This Draft Guidance with July 1997 Guidance)**

1997 年公佈的基準與現行草案之差異點：

- 一、對於年齡等於或小於一個月的提供者，須篩檢其生母及嬰孩。
- 二、若在十二個月前與已知或懷疑感染愛滋病病毒的人、或臨床上出現 B 型或 C 型肝炎病毒感染徵兆的人發生性行爲，不可作為細胞組織提供者。
- 三、孩童由感染愛滋病病毒風險的母親所生，且年齡小於等於十八個月齡，或在十二個月內以母乳哺育，不可作為細胞組織提供者。
- 四、在過去十二個月內能接受針灸治療的提供者，不須延後捐贈其細胞組織。

- **2004 年公告草案基準的變更處**

- 一、過去曾被診斷出臨床上肝炎病毒感染症狀且年齡在十一歲之後的人，除非當時有證據鑑定係遭 A 型肝炎病毒感染（如以抗 A 型肝炎病毒抗體 (anti-HAV IgM) 試驗具反應性），須判定為不合格。
- 二、過去曾被梅毒感染、或曾接受梅毒治療的人，或在過去十二個月內曾感染淋病的人，必須判定為不合格，但 FDA 亦建議：上述個人在十二個月之後，若能證明以成功治癒，則仍可重返提供者行列。

- **提供者檢驗項目：FDA 對特異性試驗的建議 (Donor Testing: Specific Test**

Recommendations)

- 一、第一型人類免疫不全病毒（愛滋病病毒）（HIV, Type 1）：FDA 已核准 anti-HIV-1 篩檢試劑與結合型 anti-HIV-1 與 anti-HIV-2 結合型篩檢試劑。
- 二、第二型愛滋病病毒（HIV, Type 2）：FDA 亦已核准 anti-HIV-2 篩檢試劑與結合型 anti-HIV-1 與 anti-HIV-2 結合型篩檢試劑。
- 三、人類 B 型肝炎病毒（HBV）：FDA 已核准 HBsAg 篩檢試劑與所有抗 HBV 抗體及 anti-HBc 型篩檢試劑，但不適用於臍帶血收集與保存之篩檢。
- 四、人類 C 型肝炎病毒（HCV）：FDA 已核准 anti-HCV 篩檢試劑。
- 五、梅毒螺旋體：FDA 已核准血清學試驗試劑，但不適用於梅毒確認試驗。

● 提供者檢驗項目：FDA 的其他建議（Donor Testing: Other Recommendations)

- 一、核酸增幅試驗（nucleic acid testing, NAT）：建議對於活體提供者，使用 FDA 核准之血液 HIV 與 HCV 篩檢用 NAT 試劑。
- 二、p24 抗原試驗（p24 antigen tests）：不建議使用。
- 三、無建議使用之檢驗（non-recommended tests）：當使用該類型試驗進行提供者合格性判定時，須仔細評估利弊得失。
- 四、確認試驗（confirmatory tests）：除梅毒外，所有陰性試驗結果不能踰越結果。

五、抗 B 型肝炎表面抗原（anti-HBs）試驗：不能僅以此單項試驗判定提供者是否遭 HBV 感染。

● **提供者檢驗項目：三重複檢驗（Donor Testing: Triplicate Testing）**

一、部份 HCT/Ps 產品生產機構，僅依賴得自某一器官採集組織（organ procurement organization, OPO）的試驗結果。

二、美國 CDC 描述一 OPO 可能僅在一開始進行酵素免疫分析時，操做三重複試驗。

三、若機構僅依賴前述來自 96 孔反應盤中三個單獨反應槽的該種“三重複”，事實上僅能被視為單一次試驗（single run）。

四、在單一試驗中三個單獨反應槽（three individual wells）中皆無反應之結果，組合成陰性結果，但若有其他次不同之結果，則該提供者須判定為不可捐贈細胞組織。

● **血漿稀釋（Plasma Dilution）**

一、失血包括血液流失至體腔中或流失道身體外二種狀況。

二、在單一次手術中所進行之手術前或手術中自體血液分離（autologous blood removed pre-operatively or peri-operatively）與重新灌流（reinfused），不需要進行血漿稀釋的計算評估。

三、當血漿稀釋達百分之五十以上時（二倍稀釋 (1:2 dilution)），可能導致檢驗結果失真或不可信賴。

四、血漿稀釋的計算須同時評估血液體積與血漿體積的變化，並與灌留後之二者體積相比較。

- **對產業之指引草案：降低 HCT/Ps 產品庫賈非德氏症與變異型庫賈非德氏症可能傳染風險的預防措施 (Draft Guidance for Industry: Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by HCT/Ps)**

該指引草案於 2002 年六月公告，以血液產品指引為模型，相較於供給面，對於降低風險的資訊有限，目前 FDA/CBER 正計畫將此部份指引與提供者合格性規範結合並公告。

該 HCT/P CJD 指引草案之立法背景，係基於 2001 年一月召開之傳染性海綿狀腦病變諮詢委員會 (Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee, TSEAC) 會議，該會議無異議 (unanimous) 通過：與輸血傳染 vCJD 的風險相比，透過 HCT/Ps 產品傳染 vCJD 的機率顯著提高許多，其中最大的風險來自腦硬膜與眼角膜移植，且目前亦無理由認定 vCJD 的感染風險會低過偶發性 CJD (sporadic CJD)。而 TSEAC 會議中最重要的決議，在於要求 FDA 須提出可能暴露到狂牛症物質 (BSE agent) 的提供者延緩捐贈之標準，但對於血液

幹細胞/前驅細胞 (hematopoietic stem/progenitor cells, HPC) 則可列入排除名單。

由國家骨髓捐贈計畫 (National Marrow Donor Program, NMDP) 提供的統計資料顯示，自 1998 年至 2000 年，供美國之接受者使用之 HPC，其中來自歐洲捐贈的比例分別達到百分之十六、十五與十一。

但該會議並未針對狂牛症疫區、可能之暴露時間點及暴露期提出任何建議延緩捐贈的規定。

● HCT/P CJD 指引草案 (HCT/P CJD Draft Guidance)

一、若提供者符合下述條件，則須判定為不合格：

(一) 曾經被診斷罹患 vCJD 或其他類型 CJD。

(二) 曾經被診斷罹患癡呆症 (dementia) 或任何神經退化性疾病、或中樞神經系統髓鞘退化疾病 (demyelinating disease)、或其他未知病因之神經性疾病。而癡呆症提供者，若經醫師透過顯微鏡鏡檢評估證實期癡呆係因腦腫瘤 (brain tumor)、頭部創傷 (head trauma)、代謝性中毒或 CVA 等原因所造成，則可接受捐贈。

(三) 提供者因接受腦硬膜移植、注射人類腦下垂體衍生之激素、或輸注一或多名 CJD 患者之血液，導致增加罹患 CJD 之風險。

(四) 自 1980 年至 1996 年底停留在英國三個月或累積更多時間的提供者。

- (五) 自 1980 年至 1990 年駐紮在北歐之現任或退伍美軍成員、州國民兵僱員、或依附美軍或國民兵北歐駐紮基地居住累積達六個月以上，或是自 1980 年至 1996 年駐紮在美軍其他歐洲基地累積達六個月以上的提供者。
- (六) 自 1980 年起迄今仍活著且在歐洲(包含於 1980 年至 1996 年居住在英國)累積居住超過五年以上的提供者。
- (七) 於 1980 年至今日在英國曾接受輸血或任何輸注血液成份物的提供者。
- (八) 除非能確認期所使用之牛胰島素非來自 1980 年後之英國，所有自 1980 年起開始注射牛胰島素的提供者。

二、所有地理上的關連性皆定義在該指引草案中。

三、與血液幹細胞/前驅細胞 (HPC) HLA 配對議題有關的認識：

- (一) 若 HPC 提供者係基於前述 (三) 至 (八) 項原因被判定為不合格者，基於使用風險與利益評估，可同意收集並儲存該 HPC 產品備用。
- (二) 若要使用上述條件之 HPC 產品，必須基於緊急醫療需求之考量。

四、vCJD/CJD 篩選問題須被納入提供者醫療歷史記錄中。

五、除非隨後發現 CJD 的診斷不正確、或 CJD 為僅為醫師所臆測 (iatrogenic)、或實驗室檢驗顯示提供者無與家族性 CJD 相關之基因突變，始可排除 CJD 與血液之關係。

伍、優良組織操作規範概述—來自草案的主要改變 - 品質計畫 (**Overview of the Good Tissue Practice (GTP) Regulations-Major Changes from Proposed Rule-Quality Program**)

用於人體細胞、組織及以細胞、組織為基礎產品的機構、查核與執行之現行優良組織操作規範(current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishments; inspection and enforcement) 的最終法案已於2004年十一月二十四日公佈於Federal Register 68612號聯邦公報,屬於21 CFR 1271 的子部份 D、E 及 F (subpart D, E, F), 並且該法案將於 2005 年五月二十五日正式生效實施,適用於採集於法案生效日當日及之後的人體細胞、組織及以細胞、組織為基礎之產品 (HCT/Ps)。

- 現行優良組織操作規範、現行優良藥品製造規範與品質系統規範的關係
(**Current Good Tissue Practice-Good Manufacture Practice-Quality System Regulations, CGTP-CGMP-QSRs**)

一、HCT/Ps 產品若符合 PHS Act Sec 361 條款規定者(361 HCT/Ps), 適用 CGTP 之相關規定。

二、HCT/Ps 產品若符合 PHS Act Sec 351 條款規定, 且符合食品藥物化妝品法案 (Food, Drug and Cosmetic Act, FDC Act) 規定須進行上市查驗登記之生物產品 (351 HCT/Ps), 除適用 CGTP 之相關規定外, 尚須符合 CGMP 的

規定。

三、 HCT/Ps 產品若依據 FDC Act 分類為醫療器材者，除適用 CGTP 外，尚須符合 QSR 之相關規定（21 CFR part 820）。

● **自草案至最終法案生效後的主要變更（Major Changes from Proposed to Final Rule (when effective)）**

一、術語（Terminology）及定義（Definition）：

（一）將“以人體細胞、組織為基礎之產品（human cellular and tissue-based products）”變更為“人體細胞、組織及以細胞、組織為基礎之產品（human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps）”。

（二）HCT/Ps 產品從原先於機構註冊登記與產品列表最終法案之二部份定義，變更為一部份定義，原先 1271.3(d)(1)刪除，1271.3(d)(2)改段落為 1271.3(d)。

（三）撤銷於 2004 年一月公告之過度法案，該過度法案將人類腦硬膜與心臟瓣膜排除在 HCT/Ps 產品定義之外，然而自 2005 年五月二十五日起，若上述二產品符合 1271.10(a)之定義，則須將其視為 361 HCT/Ps 產品，依其規定管理。

（四）在 1271.3(j)段落中有關“人體組織（human tissues）”的定義，目前係指

採集於 2005 年五月二十五日前，且用於移植手術的人體組織。

(五) 目前 1270 法案部份仍未撤銷。

(六) 副作用 (adverse reactions) (1271.3(y)):

草案：一種有害的 (noxious) 或非預期出現的 (unintended response) 反應被合理的懷疑該反應係可能由某種 HCT/Ps 產品所引發。

最終法案：一種有害的 (noxious) 或非預期出現的 (unintended response) 反應被合理的懷疑係可能由某種 HCT/Ps 產品所引發。

(七) 抱怨 (complaint) (1271.3(aa)):

草案：任何口述、手寫與電子式宣稱有關 (1) 一件 HCT/P 產品已經傳染或可能傳染傳染病至其接受者、或 (2) 一 HCT/P 產品的功能或完整性已受損、或 (3) 一 HCT/P 產品出現可能因未遵循 GTP 規定而發生其他問題導致產品損壞的訊息交流。

最終法案：任何口述、手寫與電子式宣稱有關 HCT/P 產品配送之 (1) 一件 HCT/P 產品已經傳染或可能傳染傳染病至其接受者、或 (2) 一 HCT/P 產品可能因未遵循 GTP 規定而發生任何與傳播傳染病有關的訊息交流。

(八) 配送 (distribution) (1271.3.(bb)):

草案：係指擁有該產品所有權之機構所執行不論在美國各州內之任何

HCT/Ps 產品的運輸 (conveyance) 與裝載 (shipment) (包含輸入與輸出) 行爲。

最終法案：係指已符合該產品放行標準，且擁有該產品所有權之機構所執行不論在美國各州內之任何 HCT/Ps 產品的運輸 (conveyance) 與裝載 (shipment) (包含輸入與輸出) 行爲。

(九) HCT/Ps 的產品偏差 (deviation) (1271.3(dd))

草案：“產品偏差”係指一種呈現出與 CGTP 規定、應用標準、既定規格有所偏移的事件，或一種可能與導致產品遭傳染病污染的非預期性 (unexpected)、或非可遇見性 (unforeseeable) 的事件。

最終法案：係指一種與 1271.3(dd)部份之應用規格、應用標準及既定規範有所偏移的事件，其可能與防止產品遭傳染病污染有關。

(十) 製程 (processing) (1271.3(ff))：

草案：係指任何與 HCT/Ps 產品採集、提供者篩選、提供者檢驗、儲存、標誌、包裝或配送無關之對 HCT/Ps 產品進行之活動。製程可包括但非限定：調製 (preparation)、殺菌 (sterilization)、外來微生物去活化或移除步驟 (steps to inactivate or remove adventitious agents)、維持處理以供儲存 (preservation for storage)，以及自儲存區回復 (removal from storage) 等。

最終法案：製程增加“對微生物之檢驗（testing for microorganisms）”。

（十一） 製程物品一刪除（1271.3(gg)）

（十二） 品質稽核（quality audit）（1271.3(gg)）：

草案：係指藉由客觀證據、與品質計畫各方面的符合程度等方式之檢查、評估，對機構獨立進行的查核與審查之文件化活動，包含製造、追溯、依據操作步驟之執行過程以及確認。

最終法案：係指藉由客觀證據、與品質計畫各方面的符合程度等方式之檢查、評估，對機構獨立進行的查核與審查之與 CGTP 核心規定（core GTP requirements）相關之文件化活動。稽核的目的在於確認、檢查與評估包含製造、追溯、依據操作步驟之執行過程。

二、GTP 草案規範之制定目的，係為了防止引入（introduction）、傳染（transmission）及散佈（spread）傳染病，以協助確認 HCT/Ps 產品之功能（function）及完整性（integrity）不因不適當的製造程序所損害。然而在早先各界針對 GTP 所提出之多數建議與意見中，認為功能（function）及完整性（integrity）亦造成混淆，因此為了增加 GTP 法規的清晰度，在最終版本中予以刪除。

三、CGTP 核心規定（core GTP requirements），係指與防止傳染病污染有直接關係的規定，在最終法案中已被明確定義。

四、支援 CGTP 核心規定的其他規定與參考文獻亦已被記在於最終法案內，某些列在 CGTP 核心規定後的規定，仍屬於 CGTP 全體規定之一部份。

五、表 1A 明確規範多重 HCT/Ps 產品生產機構的角色。

TABLE 1A

If you:	You must:
Perform any step in the manufacture of an HCT/P	Follow CGTP (subparts C and D) (§ 1271.150(a)) as it relates to that step.
Perform only some and not all operations of manufacturing, and do not make the HCT/P available for distribution	<ol style="list-style-type: none"> 1. Follow only those requirements applicable to the operations you perform (§ 1271.150(c)(1)). 2. When you receive the HCT/P, determine whether the HCT/P meets all pre-established criteria, designed to prevent communicable disease transmission, for acceptance or rejection, and place the HCT/P in quarantine as appropriate (§ 1271.265(a)). 3. When you prepare to ship an HCT/P, ship the HCT/P only in quarantine and after determining criteria designed to prevent communicable disease are met (§ 1271.265(b)). 4. Investigate all HCT/P deviations related to a distributed HCT/P for which you performed a manufacturing step and report any deviation related to core CGTP requirements that occurred in your facility or in a facility that performs a manufacturing step for you under contract, agreement, or other arrangement (§ 1271.350(b)(1) and (b)(2)).
Engage another establishment to perform any step in manufacturing for you under contract, agreement, or other arrangement	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enter into and maintain such an arrangement only with a reliable establishment that complies with applicable CGTP requirements. (§ 1271.150(c)(1)). 2. Investigate all HCT/P deviations related to a distributed HCT/P for which you performed a manufacturing step and report any deviation related to core CGTP requirements that occurred in your facility or in a facility that performs a manufacturing step for you under contract, agreement, or other arrangement (§ 1271.350(b)(1) and (b)(2)).

六、並未完成 Subpart D 有關生殖組織類 361 HCT/Ps 產品的規範。

七、在問題與回覆部份使用簡樸的文字用語。

● **次部份 D：現行優良組織操作規範 (Subpart D – Current Good Tissue Practice)**

一、CGTP 規範係要求機構從事回復 (recovery)、處理 (process)、儲存 (store)、標示 (label)、包裝 (package)、及配送 (distribute) HCT/Ps 產品，以及提供者篩選與檢驗時，避免引入、傳染及散佈傳染病至產品中所應遵循的規範。

二、CGTP 之目的規範之目的，在確保 HCT/Ps 產品含傳染病原，且在製程中不

受傳染病原污染。

三、CGTP 規範中所謂的傳染病原，包含病毒、細菌、黴菌、寄生蟲、與傳染性海綿狀腦病變物質（TSE agent）。

● **現行優良組織操作規範的一般規定（CGTP—General）**

一、CGTP 規範係針對用於生產 HCT/Ps 產品之方法、設施與製程管制所進行之規範（1271.150(a)）。

二、CGTP 管轄範圍遠小於 CGMP，CGTP 僅將重點置於防止散佈傳染病（1271.150(a)）。

三、CGTP 適用於所有廣泛類型之 HCT/Ps 產品（1271.150(a)）。

四、機構保有經由合適之標準操作程序來決定如何符合 CGTP 規範的彈性空間（1271.150(a)）。

五、CGTP 之設施衛生設備（facility sanitation）、於合適溫度儲存等（storage at appropriate temperature）等各項規定，幾乎都直接與防止引入、傳染、散佈傳染病有關（1271.150(b)）。

六、CGTP 其他部份之規定，例如 CGTP 核心規定的實施步驟、用於確保符合 CGTP 核心規定的品質計畫等，皆以支援 CGTP 之核心規定為主（1271.150(b)）。

- **現行優良組織操作規範的十項核心規定 (Core CGTPs (10))**

現行優良組織操作規範的規定，包含排除與變更 (exemption)、品質計畫 (quality program)、人事 (personnel)、步驟 (procedures)、設施 (facilities)、環境控制與監視 (environmental control and monitoring)、設備 (equipments)、供應商與試劑 (supplier and reagents)、採集 (recovery)、處理與製程管制 (processing and process control)、製程變更 (process changes)、製程確效 (process validation)、標示管制 (labeling control)、儲存 (storage)、簽收、配送前運送與配送 (receipt, pre-distribution shipment, and distribution)、紀錄 (records)、追溯 (tracking)、抱怨檔案 (complaint file) 等部份，其中設施、環境控制、設備、試劑與供應商、採集、處理與製程管制、標示管制、儲存、簽收、配送前運送與配送以及提供者合格性判定 (donor eligibility determination) 等十項為其核心規定。

- **符合相關規定的承諾 (Compliance with Applicable Requirements)**

若某人僅執行部份產品製程，該員實施操作之部份亦須符合 CGTP 的規定。而若某人以合約或協議委託其他機構執行生產步驟，該機構亦有責任符合 CGTP 之規定 (1271.150(c)(1))，而若該接受委託機構僅負責部份生產製程，則該機構在簽約前須先行確認其他的執行機構亦符合 CGTP 之規定，若察覺某機構可能不再符合 CGTP，採取合理措施確保所有機構皆可符合 CGTP 規定。若委託機構不能符合 CGTP 之規定，必須終止委託合約 (1271.150(c)(2))。

- **可用的配送機構 (Available for Distribution)**

當 HCT/Ps 產品通過所有放行之標準後，配送機構必須審查該產品的生產與追溯紀錄，以判定該產品是否符合 Subparts C 與 D 之規定，該機構亦須負責回報產品副作用之 FDA (1271.120(c)(2))。

- **與 21 CFR 210, 211, 820 規定的配合 (Compliance with 210, 211, 820)**

確認修正案內容，使部份亦接受生物藥品或醫療器材法規管理的 HCT/Ps 產品，能遵循 1271 Subpart C 與 D 的規範，而其附錄部份並不能互相取代，至於在 21 CFR Part 1271 規範與 Part 210、211 或 810 相矛盾處，應以生物藥品或醫療器材的規定作為特定之適用法規 (1270.150(d))。

- **排除與變更 (Exemptions and Alternatives)**

一、機構以書面方式 (或在某些特定情形下以口頭方式) 申請，或先以口頭方式申請，再以書面方式追認，將其 HCT/Ps 產品排除在 Subpart C 與 D 部份規範內容之外。

二、向 CBER 的 Office 負責人申請，並檢附包含有效之科學數據、證明可排除在 CGTP 規範外的資訊、或假設變更方法即可符合規範等的佐證文件。

三、CBER 的 Office 負責人在判斷該項排除或變更申請能符合規範要求，且與保護公眾健康的目的相吻合，該負責人可能會准予機構排除或變更。

- 四、機構必須等待至 FDA 核准後始可進行變更或排除。
- 五、保存 FDA 同意變更或排除的文件，並紀錄開始變更或排除的日期。
- 六、CBER 的 Office 負責人可能會在公共衛生突發事件中發佈該變更或排除之訊息。

- **品質計畫 (Quality Program)**

- 一、所有與 HCT/Ps 產品有關的機構，在執行任何製造相關步驟時，皆必須建立並維持足以滿足任何 CGTP 核心規範的品質計畫。
- 二、品質計畫係指一組織中依據 CGTP 規範要求所制定，且與 HCT/Ps 產品生產與追溯有關的綜合系統，該系統係設計來防止、偵測及矯正會導致增加引入、傳染與散佈傳染病風險的缺失 (1271.160)。
- 三、品質計畫確保與 CGTP 核心規範有關之矯正措施被提出並記述在文件中，並視需要採取前或長期之行動以避免再發生。須注意：HCT/Ps 產品所受之影響、問題的本質、矯正措施之敘述以及矯正實施日期等要求。
- 四、品質計畫確保參與 CGTP 核心行動之員工，接受適當的訓練與教育。
- 五、品質計畫建立並維持有需要的監視系統 (如環境監視)。
- 六、品質計畫研究、記述並扭轉 HCT/Ps 產品與 CGTP 核心規範有關之偏差，判定原因並執行矯正措施與預防行動。

- 七、品質計畫為執行管理審查，定期執行與 CGTP 核心規範有關的品質稽核。
- 八、品質稽核係指對一機構與 CGTP 核心規範有關之活動，進行之文件化、獨立查核與審查行動，以檢查與評估客觀證據，以確認符合規範之程度 (1271.3(hh))。

- **品質計畫的功能 (Quality Program Functions)**

- 一、建立並維持與 CGTP 核心規範有關之程序，包含審查、批准與修正。
- 二、確保保有與 CGTP 核心規範有關之接收、研究、評估與文件資訊的程序，並分享可能污染 HCT/Ps 產品、或有透過 HCT/Ps 傳染傳染病潛在風險有關的資訊。

- **電腦軟體 (Computer Software)**

- 一、若機構依賴電腦軟體，若該軟體為訂製軟體或可購置之且作為機構專用的軟體，則須確認電腦軟體的性能能滿足其使用目的 (intended use) 並符合 CGTP 核心規範。
- 二、所有其他類軟體亦須則須確認電腦軟體的性能能滿足其使用目的 (intended use) 並符合 CGTP 核心規範 (1271.160(d))。
- 三、確認任何軟體的變更。
- 四、記述所有前述活動，並在確得核准後始執行變更。

五、 確效 (validation)：係指透過檢查客觀證據確認能一致性符合某項特殊規定 (particular requirements)。

六、 確認 (verification)：係指係指透過檢查客觀證據確認能一致性符合特異性規定 (specific requirements)。

四、心得與建議

- (一) 美國 FDA/CBER 基於 HCT/Ps 產品發展越來越發達、美國社會對於產品安全性的要求聲浪以及對生技產業的有效監督，制定 21 CFR 1270, 1271 法規以呼應社會需求。該法規包含機構登記與產品列表、提供者合適性及現行優良組織操作規範三部分。其中機構登記與產品列表，係針對符合美國公共衛生服務法第 361 款條之 HCT/Ps 產品所訂定之特殊規定，以作為 CBER 查核之依據。而提供者合適性之精神，在確保所提供之組織細胞未遭人類傳染病感染，且明確定義含二等親在內之自體移植用細胞組織之篩選及檢驗建議。至於現行優良組織操作規範係規範相關產品製程，將細胞組織遭受環境微生物污染的機率控制在最小限度，以確保 HCT/Ps 產品安全。此一完整法規架構，係自 1997 年過度法案公告後，歷經多次產業界、學術界與消保團體之意見修正，於 2004 年公告正式法案，並將於今年 5 月正式執行。此種主動出擊之精神，顯現 FDA 的角色既機動且靈活。我國雖亦已於 91 年底公告 GTP 規範，惟對於法規管轄範圍、管理模式與執行方法等方面，尚待與醫界、產業界及學術界建立共識與制度，以利查核業務之順利進行，有效確保產品安全，此點亦為本局目前執行 GTP 查核作業最重要之先期作業。
- (二) 美國對 HCT/Ps 之分級管理制度，簡言之係以美國公共衛生服務法第 351/361 款為產品分類依據，凡符合 361 款標準之產品，須向 CBER 主

動進行機構登錄與產品列表，但無須提出上市前審查之申請，其製程管制以 cGTP 規範管理。若產品符合 351 款標準，或美國食品藥物化妝品管理法之定義，其視產品屬生物製劑或醫療器材，以 cGTP 輔以 cGMP 或 QS 規範製程管制，且須提出上市前審查申請，但無須再進行登錄。此分級管理模式，可供本局執行 GTP 查核業務之參考，因 91 年公告之人體細胞組織優良操作規範，僅為 FDA 法規的第三部份，在產品分類與分級管理上欠缺明確的規範供業界遵循，因此將來可視第一階段查核作業執行後，檢討實際需要向相關單位提出增訂法規需求。

- (三) 本次 CBER 辦理之研討會，係全程委託美國 Pharmaconference 專業顧問公司執行，CBER 僅扮演法案宣示者角色，此模式建立 CBER 在執法層面之權威性，所有與會業者僅能就法規定義較模糊者提出建議，CBER 仍將與其專家委員會研商後才會決定是否採納。而針對管理相關業務，CBER 於 1997 年即成立 Tissue Reference Group (TRG)，以作為 CBER 與業界間諮詢與仲裁的單位。本局為執行 GTP 查核業務，即將邀請相關學者專家成立細胞治療與組織工程專家委員會，該委會之角色與功能，或可參考 CBER 之 TRG，以發揮最大之功能。目前亦規劃在第一階段查核業務執行後，安排 CBER 專家與國內各單位及專家委員進行交流，改善國內執行查核成效，以健全我國的管理體制。