

出國報告（出國類別：參加會議及研習）

**參加 FDA/CBER 舉辦「第 4 屆 FDA
人體細胞組織產品法規研習(4th FDA
and the Changing Paradigm for
HCT/P Regulation)」**

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱：王德原科長

派赴國家：美國

出國期間：中華民國 97 年 01 月 08 日至 01 月 13 日

報告日期：中華民國 97 年 04 月 12 日

目 次

一、目的-----	3
二、行程與工作紀要-----	4
三、會議內容重點	
壹、FDA 人體細胞組織產品法規最新修正與執行近況-----	5
貳、人體細胞組織產品法規釋疑-----	14
參、人體細胞組織產品捐贈者合適性判定-----	22
肆、集中化管理之醫院人體器官保存作業-----	29
四、心得-----	34
五、建議-----	37

一、目的

本次出國之目的，係參加美國 FDA/CBER 委託羅德島大學藥學院與 PharmaConferencer 舉辦之『第 4 屆 FDA 人體細胞組織產品法規研討會 (4th FDA and the Changing Paradigm for HCT/P Regulation)』研習課程，學習美國對人體細胞組織產品 (human cell, tissue, and cellular-based products, HCT/Ps) 的最新法規修正與管理經驗，並瞭解自 2005 年 5 月 25 日美國正式執行 21 CFR 1271 人體細胞組織產品管理規範後，在各方面之經驗與遭遇之困難，以作為我國於 2002 年公告「人體細胞組織優良操作規範」、2005 年起配合醫事處執行體細胞治療人體試驗案 GTP 訪查，並預定 2008 年起執行人體器官保存庫設置登記作業之行政管理參考，並嘗試藉參與此次研習機會，建立與美國 FDA/CBER 在人體細胞組織產品輸入管理方面之溝通管道。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
一月八日	啓程（台北→洛杉磯）
一月八日	抵美（洛杉磯→聖安東尼奧）
一月九日	參加研習
一月十日	參加研習
一月十一日	參加研習
一月十二日	返程（聖安東尼奧→洛杉磯）
一月十三日	抵台（洛杉磯→台北）

三、會議內容重點

壹、FDA 人體細胞組織產品法規最新修正與執行近況 (FDA Cell and Tissue Update - HCT/P Regulations and Recent Activities)

- 人體細胞組織產品法規最新修正 (FDA Cell and Tissue Update)

美國藥物食品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 麾下生物製劑評估研究中心 (Center for Biological Evaluation and Research, CBER) 繼 2005 年 5 月 25 日正式公告實施人體細胞組織產品 (Human cell, tissue, and cellular and tissue-based products, HCT/Ps) 規範後 (Title 21 Code of Federal Registration Part 1271 Regulation for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product, 21 CFR 1271 HCT/P Regulation), 迄 2007 年底又陸續公布數項新增之產業指導 (Guidance for Industry), 供美國國內細胞治療產業界做為持續提升品質改善產品安全與效能之參考。這些產業指導包含已於 2007 年公告最終版本之「人體細胞組織產品管理規範產業指引 - 小型機構規範符合性指引 (Guidance for Industry: Regulation of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) - Small entity compliance guide, August/24/2007)」與「人體細胞組織產品管理規範產業指引：捐贈者合適性判定 (Guidance for Industry: Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps), August/8/2007)」等。此外，FDA/CBER 亦於 2007 年公告數項產業指導草案，如「用於生產最小程度處理自體週邊血液幹細胞之細胞選擇器材管理產業指導草案 (Draft Guidance for Industry: Cell selection devices for point of care production of minimal manipulated autologous peripheral blood stem cells,

July/23/2007)」。而 FDA/CBER 亦已分別於 2007 年 3 月 30 日與 10 月 11-12 日，召開相關諮詢委員會會議與辦理異體組織器官處理相關訓練課程，加強對從事人體細胞組織產品相關作業人員提供訓練活動，提升人員能力。相關活動分述如下：

一、近期增修指導 (Recent Guidance)：

◆ 人體細胞組織產品管理規範產業指引 – 小型機構規範符合性指引

2007 年 8 月 24 日公告之「人體細胞組織產品管理規範產業指引 – 小型機構規範符合性指引」，係用以協助製造人體細胞組織產品的小型機構 (small establishments)，能更容易瞭解與符合人體細胞組織產品規範 (HCT/P regulation)。其內容包括機構註冊與產品列名制度 (registration and listing) 的細節、何處可尋得捐贈者合適性 (donor eligibility) 的更多資訊、何處可取得有關人體細胞組織優良操作規範 (current good tissue practice, CGTP) 相關問題的答案、何者為 FDA 查核 (FDA inspection) 所包含的重點、CGTP 規範符合性的細節以及有關輸入美國人體細胞組織產品 (importing HCT/Ps) 的額外資訊等。

◆ 人體細胞組織產品管理規範產業指引：捐贈者合適性判定

2007 年 8 月 8 日公告之「人體細胞組織產品管理規範產業指引：捐贈者合適性判定」，係針對 21 CFR 1271 Subpart C 捐贈者合適性判定規範最近修正內容所提出之說明文件，供從事人體細胞組織產品捐贈者篩檢相關機構做為執行依據。該指引於 2007 年 2 月公告最

終版本，並於 2007 年 8 月 27 日起正式實施。

二、產業指導草案 (draft guidance for industry)

◆ 用於生產週邊血液幹細胞細胞選擇器材管理產業指導草案

2007 年 7 月 23 日公告之「用於生產最小程度處理自體週邊血液幹細胞之細胞選擇器材管理產業指導草案」，該指導草案係針對最小程度處理自體週邊血液幹細胞 (minimal manipulated autologous peripheral blood stem cells) 篩選用之細胞選擇器材，其准許或核准使用的程序說明。該草案亦針對用於提供細胞選擇器材臨床研究數據的研究，提出適當建議。目前此一草案尚處於等待全美產、學、研、醫各界提出意見中，以修正為最終版本。

三、相關會議 (recent meetings)

◆ FDA 的 CBER 於 2007 年 10 月 11-12 日舉辦了一場異體心血管與異體皮膚移植物處理研習會 (Processing of Orthopedic Cardiovascular, and Skin Allografts Workshop)，主要係針對外科醫師，涵蓋人體組織處理前、處理後之細胞培養微生物污染、人體組織消毒與滅菌等內容。

◆ 另 FDA/CBER 亦於 97 年 3 月 30 日召開細胞、組織及基因治療諮詢委員會 (Cellular, Tissue and Gene Therapy Advisory Committee)，會中委員主要係針對最小程度處理、無親緣異體胎盤

/臍帶血，以及用於惡性腫瘤患者血液系統重建為其代表。

- 美國人體細胞組織產品註冊與列名制度之執行（HCT/P Registration and Listing）。

一、年度機構註冊（annual registration）

依據 FDA/CBER 的最新要求，所有在美國境內從事人體細胞組織產品相關活動的機構，皆須遵從 21 CFR 1271 Subpart B 註冊與列名制度（Registration and Listing）的規定，於 2007 年 12 月 31 日前完成年度產品列名更新程序。各機構負責窗口可自 FDA/CBER 網站上直接下載經 CBER 改版後的 FDA 3356 表，而根據迄 2007 年底資料統計，已有超過 63% 的機構採取網路線上電子註冊方式完成相關程序。

二、FDA 3356 表之改版（Form FDA 3356 changes）

改版後之 FDA 3356 表之隔是與內容詳見下圖。

The image shows the FDA Form 3356 (H1/07) titled 'ESTABLISHMENT REGISTRATION AND LISTING FOR HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND TISSUE-DERIVED PRODUCTS (HCT/P)'. The form is divided into three main parts:

- PART I - ESTABLISHMENT INFORMATION:** Includes fields for 'OTHER FDA REGISTRATION', 'PHYSICAL LOCATION', 'PHONE', and 'FAX'. It also has checkboxes for 'MULTI-ESTABLISHMENT' and 'MULTI-STATE'. There are also fields for 'ESTABLISHMENT TYPE' and 'ESTABLISHMENT STATUS'.
- PART II - HCT/P INFORMATION:** This is the largest section, containing a table for listing HCT/P products. The table has columns for 'HCT/P Name', 'Source', 'Use', 'Volume', 'Packaging', 'Sterile', 'Label', and 'Control'. Below the table are fields for 'HCT/P Specified' (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z) and checkboxes for 'HCT/P Type' (e.g., Blood, Bone Marrow, Cord Blood, etc.).
- PART III - CONTACT INFORMATION:** Includes fields for 'U.S. AGENT' (Name, Address, Phone, Fax) and 'REPORTING OFFICIAL' (Name, Address, Phone, Fax).

The form is labeled 'FORM FDA 3356 (11/07)' at the bottom left and 'Page 1 of 2' at the bottom right.

- ◆ 在 FDA 3356 表 Part I 機構資訊之 Box 4 實體位置(physical location) 部分，對於暫時性貯存人體組織之執行 recovery 作業衛星機構，須與母製造廠機構分別進行註冊，並須在衛星機構註冊資料中，註明母廠之 FEI 號碼。且若機構生產功能僅為進行產品微生物檢驗，則該機構亦須在 Box 4 部分下方勾選 4. c. (如下圖示)。

PART I – ESTABLISHMENT INFORMATION	
3. OTHER FDA REGISTRATIONS	
a. BLOOD FDA 2830	NO. _____
b. DEVICE FDA 2891	NO. _____
c. DRUG FDA 2656	NO. _____
4. PHYSICAL LOCATION (Include legal name, number and street, city, state, country, and post office code.)	
a. PHONE: _____	
b.	<input type="checkbox"/> SATELLITE RECOVERY ESTABLISHMENT (MANUFACTURING ESTABLISHMENT FEI NO. _____)
c.	<input type="checkbox"/> TESTING FOR MICRO-ORGANISMS ONLY

- ◆ 而在 FDA 3356 表 Part II 產品資訊之 Box 10 機構功能與人體細胞組織產品類型 (establishment functions and types of HCT/Ps) 部分，舊表格未將機構功能與人體細胞組織產品或捐贈者類別建立關聯，而新的表格則將不同機構功能與每一種人體細胞組織產品類型件例矩陣式列表 (如下圖)，新表格尚須將細胞類或生殖組織類人體細

10. ESTABLISHMENT FUNCTIONS AND TYPES OF HCT/Ps								
Types of HCT/Ps	Establishment Functions							
	Recover	Screen	Test	Package	Process	Store	Label	Distribute
No HCT/P Specified								
a. Bone								
b. Cartilage								
c. Cornea								
d. Dura Mater								
e. Embryo								
	<input type="checkbox"/> SIP							
	<input type="checkbox"/> Directed							
	<input type="checkbox"/> Anonymous							
f. Fascia								

胞組織產品註記捐贈者來源。

- ◆ 新版本 FDA 3354 表在表格右上方增加有效期限欄位（如下圖），但

該有效
期限係
指表格

See Instructions for OMB Statement. FORM APPROVED: OMB No. 0910-0543. Expiration Date: 8/31/10

2. REASON FOR SUBMISSION a. <input type="checkbox"/> INITIAL REGISTRATION/LISTING b. <input type="checkbox"/> ANNUAL REGISTRATION/LISTING c. <input type="checkbox"/> CHANGE IN INFORMATION d. <input type="checkbox"/> INACTIVE	VALIDATION – FOR FDA USE ONLY
---	--------------------------------------

版本之效期，而非註冊資格之效期，而確效欄位（validation box）係專供 FDA/CBER 使用，此處所列有關 FEI 號碼與其他未完整之欄位可忽略不理會。

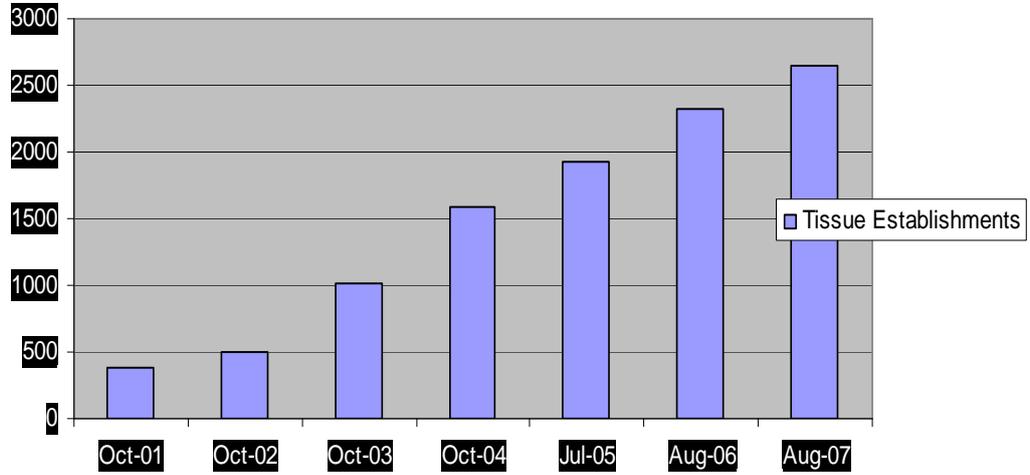
- ◆ 新版本 FDA 3354 表在機構功能部分，表格中之檢驗與篩檢（test and screen）係指對捐贈者採取檢疫措施之相關篩檢，而非針對人體細胞組織產品之檢驗（如下圖）。若機構僅執行捐贈者檢驗，則須在

Establishment Functions							
Recover	Screen	Test	Package	Process	Store	Label	Distribute

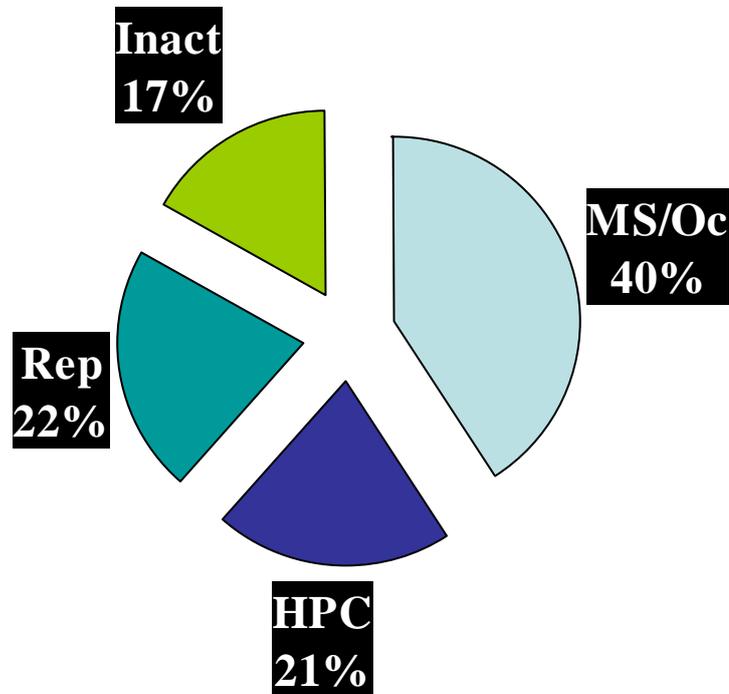
該欄位之 Test 處勾選，但若機構係將檢體（specimens）送交其他實驗室進行檢驗，則不可於此處勾選。至於人體細胞組織產品之微生物檢驗（microbiologic testing）係屬於處理製造（processing）階段，亦非為此處之檢驗。

三、註冊列名執行現況

在人體器官保存庫（tissue establishments）方面，由下表可看出自 2001



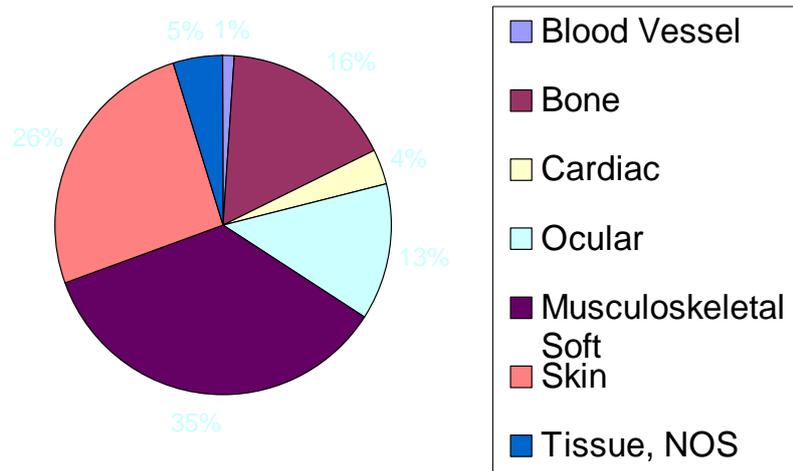
年 10 月起開始執行該項措施以來，至 2007 年 8 月為止，每一年度向 FDA/CBER 辦理機構註冊之數量，呈現逐年成長之趨勢，此外，以註冊機構



生產人體細胞組織產品類別來看，迄 2007 年 8 月 3 日止，已完成 2,650 家機構之註冊，其中 531 家已終止活動，而其中 1,286 家機構以處理骨骼肌組織與眼組織（musculoskeletal/ocular = 1,286）為主，有 654 家機構係以處理人體血液幹細胞為主要項目，而另 685 家機構則以處理生殖組織為標的，此外，尚有 186 家機構係屬於海外產品輸入美國形式。很多已完成註冊的機構，參與執行超過一種以上的人體細胞組織產品相關活動，而貯存與配送更為其中之大項。而大部分機構註冊失敗的原因皆在於未於 2007 年底前完成年度更新程序。

- 規範符合性活動（Compliance Activities）

- 一、人體細胞組織產品之不良反應統計（HCT/Ps deviation）



自 2006 年起至 2007 年 9 月 30 止，全美國境內人體細胞組織產品因發生不良反應所進行之不良反應通報共計 277 件，其中人體細胞類產品於 2006 年、2007 年分別通報 37 起及 8 起事件，各佔當年度之 20.1%與

8.6%；而人體組織類產品則於 2006 年、2007 年分別通報 147 起及 85 起事件，亦各佔當年度之 79.9%與 91.4%；而通報之產品類別則涵蓋了血管組織、骨骼組織、心臟瓣膜、眼組織、骨骼肌組織、軟組織及皮膚等（如上圖所示）。

二、人體細胞組織產品之不良反應通報來源分析（source of HCT/P adverse reaction reports）

從進行不良反應通報來源進行分析，可發現自 2007 年 1 月起至 9 月止，在總計 93 件的不良反應通報事件中，由製造廠通報者佔其中的 70%，達 65 家機構之譜（如下表所列），另外有 22%比例共 20 件之通報係由臨床醫師處直接向 CBER 通報，而其中有 4 件佔 4%比例的通報，係由製造廠與臨床醫師同時進行通報。

Reporter	#	%
Manufacturer	65	70
Direct	20	22
Direct + Mfr	4	4
Other	4	4
Total	93	100

貳、人體細胞組織產品法規釋疑

- **FDA 對人體細胞組織管理的研究**

FDA/CBER 自 1997 年 2 月公告 21 CFR 1270，開始建立以風險管理為基礎的管理研究，並著重維持產品效益與風險的平衡（be commensurate with the risk posed by the product characteristic）。雖然以人體細胞組織為基礎之產品具有各種不同類型，但管理的精神在於「類似的產品要以相同的方式管理（Like product should be treated alike.）」，而 FDA/CBER 的管理重點仍須聚焦在監視民眾公共衛生的保護。

- **人體細胞組織管理法規的目標**

依據 FDA/CBER 的法規研究，人體細胞組織產品管理架構係由三個主要目標所建置，其一：為預防使用已遭感染捐贈者之人體組織、其二：為預防不適當的程序處理人體組織導致組織被污染、其三：為確保人體細胞組織的臨床安全與效用，該細胞組織並可與其他物件、藥物結合。

- **人體細胞組織管理法規的管理範圍**

經 FDA/CBER 正式發佈實施之 21 CFR 1271 人體細胞組織產品管理規範，明定其範圍至少包含骨骼肌組織、皮膚、眼組織、生殖組織、人體心臟瓣膜、人體腦硬膜、包含血液幹細胞/前驅細胞與體細胞在內之細胞治療，以及與藥品、器材結合之組合性產品。

然而，人體細胞組織產品之範疇並未包含以下之各項敘述：

- 一、 富含血管之器官 (vascularized organs)，係為醫療技術之一部份，由公共衛生與人類服務部所屬健康資源與服務管理法 (Health Resources and Services Administration, HRSA) 所納管。
- 二、 最小程度處理之骨髓 (minimal manipulated bone marrow)，亦為係為醫療技術之一部份，由公共衛生與人類服務部所屬健 HRSA 所納管。
- 三、 異種移植體 (xenografts)，亦分屬其他管理規範納管。
- 四、 人奶、生長因子與膠原蛋白等人體分泌物，屬藥品或醫療器材管理。
- 五、 用於製造之輔助性產品 (ancillary products)，不屬於本規範管理。
- 六、 體外診斷試劑，屬醫療器材管理。

● **管理權責 (regulatory authority)**

美國聯邦政府之管理係由三層級之法律架構所授權，最高階之成文法 (Statute)，亦即法律 (Law)，係由美國國會通立法通過，並經美國總統簽字成案。第二層為管理規範 (Regulation)，即法律之執行細節 (類似我國之施行細則、辦法等)，係由美國聯邦政府權責機關撰寫、公告、執行。第三層級為管理指導 (Guidance)，為美國聯邦政府權責機關為執行管理規範所制定之行政指導文件。而 21 CFR 1271 所涉及管理對象，依據各產品性質，分屬不同之母法範圍，

因此亦具有不同之管理規定與執行政序，其中符合公共衛生服務法(Public Health Service Act, PHS ACT) 第 361 段之人體細胞組織產品，係指該產品具備下述特性：

- 一、 僅經最小程度處理 (minimal manipulated) ；
- 二、 同源性使用 (homologous use) ；
- 三、 未與其它物質 (藥品或醫療器材) 結合 ；
- 四、 不具系統性效果 (systemic effect) 亦未依賴活細胞之代謝特性 ；
- 五、 具系統性效果或依賴活細胞之代謝特性，但僅為自體使用 (autologous use)、第一、二等血親內之異體使用 (allogeneic use in a 1st-degree or 2nd-degree blood relative) 或人工生殖使用。

所謂同源性使用，係指修補、重建、置換或補充接受者之細胞或組織，執行與在捐贈者體內相同之基本功能。而若人體細胞組織產品符合公共衛生服務法(Public Health Service Act, PHS ACT) 第 351 段，則該產品回歸以生物藥品或醫療器材之模式管理，包含臨床試驗評估、上市前審查與發證、上市後監測等程序。但細胞組織來源仍須符合捐贈者合適性判定規定，製程管制除需符合藥品 CGMP 或醫療器材 QSR 規定外，尚須符合人體細胞組織優良操作規範 (CGTP) 規定。

權責機關除辦理相關登記、檢查、查核、審查、登錄、發證工作外，在 21 CFR

1271 的要求下，機構尚具有通報臨床上不良反應（reporting of adverse reactions）與人體細胞組織產品產品偏差行爲（reporting of HCT/P deviation）之義務。此外，21 CFR 1271 規範亦授權 FDA 具有機構查核、產品輸入審查以及執行回收、下架與停止製造、配送等行政執法權力。

而為配合 21 CFR 1271 規範公告後執法需求，FDA/CBER 又陸續公佈多項產業指引，以作為執行依據，例如前段文內所述之 2007 年 8 月 8 日公告之捐贈者合適性判定指引以及 2007 年 8 月 24 日公告之小型機構規範符合性指引等。

- 人體細胞組織產品分類判定案例說明

自 2005 年 5 月 25 日起正式實施人體細胞組織產品管理規範後，已陸續自美國國內產、學、研、醫各界傳回法規定義不清之聲浪，因此 FDA/CBER 特於此次研習會中，以案例說明之方式，產、學、研、醫各界之問題釋疑，以求能更加推動管理成效。例如以下數例為最小程度處理之 PHS 361 人體細胞組織產品：

一、最小程度處理之結構性人體組織（minimal manipulation structural tissues）

- ◆ 處理成特別型式的韌帶（fascia processed into particular form）。
- ◆ 不含媒介物之去礦物質化之硬骨（demineralized bone without carrier）。

- ◆ 經裁切、研磨、塑型之硬骨（cutting, grinding, shaping of bone）。

- ◆ 無細胞真皮（acellular dermis）。

二、最小程度處理之人體細胞（minimal manipulation cells）

- ◆ 自異體周邊血液幹細胞/前驅細胞選擇出之 CD34+細胞（CD34+ selection of allogeneic peripheral blood hematopoietic stem/ progenitor cells）。

- ◆ 自細胞混合液中以密度梯度分離移除特定細胞（Density gradient separation to remove a particular type of cell from a mixture of cells）

三、同源性使用之結構性人體組織（homologous used structural tissues）

- ◆ 用於整型外科手術且作為空洞化填充料之去礦物質化之骨基質（demineralized bone matrix used as a void filler during orthopedic surgery）。

- ◆ 自肢體摘取且用脊髓手術接樺之硬骨（bone recovered from a limb, used as a bone dowel for spinal surgery）。

- ◆ 用於眼表組織重建之異體羊膜（allogeneic amniotic membrane）。如 Bio-Tissue 公司供應之 AMNIOGRAFT®。

四、同源性使用之人體細胞（homologous used cells）

- ◆ 用於血液系統重建之胎盤/臍帶血液幹細胞/前驅細胞
(Placental/umbilical cord hematopoietic stem/progenitor cells used for hematopoietic reconstitution)。
- ◆ 用於治療第一型糖尿病之胰島細胞 (Pancreatic islet cells used for treatment of type 1 diabetes)。

以下數例則為以生物藥品或醫療器材管理之 PHS 351 人體細胞組織產品：

一、超越最小程度處理之結構性人體組織 (more than minimal manipulation structural tissues)

- ◆ 用於取代喪失功能心血管組織之異體、去細胞 (decellularized) 之人體動脈、靜脈、心臟瓣膜。
- ◆ 用於修復眼組織之異體冷凍保存之羊膜粉末 (allogeneic cryopreserved amniotic membrane powder)。

二、超越最小程度處理之人體細胞 (more than minimal manipulation cells)

- ◆ 分離自皮膚檢體之自體上皮細胞，於細胞培養中增殖，用於燒燙傷覆蓋 (autologous epithelial cells isolated from skin biopsy, expanded in culture and intended to cover burns)，如 Oragnogenesis 公司研發生產之 Apligraf® 皮膚替代物，於 1998 年通過 FDA/CDRH 醫療器材

上市前查驗登記，取得許可證。

- ◆ 自軟骨檢體分離之自體軟骨細胞，於細胞培養中增殖，再注射於軟骨缺損處（autologous chondrocytes isolated from cartilage biopsy, expanded in culture, administered at site of cartilage defect），如 Genzyme 公司研發生產之 Carticel®皮膚替代物，於 1997 年通過 FDA/CBER 生物藥品上市前查驗登記，取得許可證。

三、非同源性使用之結構性人體組織（non-homologous used structural tissues）

- ◆ 用做血液透析瘻管（A-V shunts）之異體靜脈或動脈（Allogeneic veins or arteries intended for use as arteriovenous access (A-V shunts) for hemodialysis）。
- ◆ 異體去細胞真皮用於修補旋轉肌腱（allogeneic acellular dermis advertised for rotator cuff tendon repair）。

四、非同源性使用之人體細胞（homologous used cells）

- ◆ 以自體骨髓血液幹細胞/前驅細胞用於心肌修補（autologous bone marrow hematopoietic stem/progenitor cells used for myocardial repair）。
- ◆ 以鼻黏膜細胞用於神經組織再生（nasal mucosal cells used to

regenerate nerve tissue)。

因人體細胞組織產品類別繁多難以有效快速分類，FDA/CBER 成立人體組織諮
議小組（Tissue Reference Group, TRG）以對部門主管提出適當產品分類建議。

參、FDA 人體細胞組織產品捐贈者合適性判定 (**Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products**)

- 捐贈者合適性指導 (**Donor Eligibility Guidance**)

CBER 公告 21 CFR 1271 Subpart C 捐贈者合適性規範已於 2007 年 2 月 27 日公告最終修正版本，並於 2007 年 8 月 8 日再次公告指導之第二級次要修正 (Level II guidance minor changes)，於 2007 年 8 月 27 日起正式實施。該最終版本規範中有關合適性判定草案內容早於 2004 年 5 月即公告，而有關 CJD/nvCJD 部份指引草案則更早在 2002 年 6 月便已公告。之後 FDA/CBER 接收來自全美產、學、研、醫各界之意見進行修正，並加入 FDA/CBER 現行之觀點以進行最後整合。其中與先前草案部份的顯著改變部份，包含新重大傳染病原或傳染病 (new relevant communicable disease agent or disease, new RCDAD) 的修正、對於檢驗 (臨床診斷) 實驗室 (testing labs) 基準 (註冊) 的宣告、對於相關醫療紀錄 (大體解剖報告) 的宣告以及捐贈者篩選標準的更新等。例如對於生殖組織類的人體細胞組織產品 (reproductive HCT/Ps) 的捐贈者需進行衣原體 (chlamydia) 與淋病 (gonorrhea) 的合適性判定、在庫賈氏症 (CJD) 篩檢時增加對癡呆症狀 (dementia) 的討論，以及進行變異型庫賈氏症 (vCJD) 篩檢時不再詢問是否曾有使用牛來源胰島素。此外，FDA/CBER 亦宣告對於臨床證據與生理證據的篩檢標準，並公佈某些特定捐贈者檢驗清單，以適於降低感染傳染性疾病的風險。

- **誰負責執行捐贈者合適性判定 (Who Makes the DE Determination)**

依據 CBER 公告之 21 CFR 1271 Subpart C § 1271.50(a)規定，機構須具備專責人員進行捐贈者合適性判定，並留存紀錄，相關權責人員惟機構充分授權執行判定，但其需接受適當醫學訓練與適當聯邦規範與指引的知識。

- **高風險因子之判斷 (Risk Factors)**

執行捐贈者合適性判定之權責人員，須具備能判斷下述高風險因子之能力：

- 一、 在最近五年內曾因非醫療因素以靜脈、肌肉或皮下方式注射過藥物之捐贈者。(具有被愛滋病病毒、B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)
- 二、 罹患血友病之捐贈者，或最近 5 年曾注射過人血來源凝血因子製劑的捐贈者，其具有被愛滋病病毒、B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險；若捐贈者僅曾接受過一次凝血因子製劑注射，尚可被判定為合適。
- 三、 最近 5 年曾因交換金錢或藥物之目的從事性行為之捐贈者。(具有被愛滋病病毒、B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)
- 四、 最近 12 個月曾因交換金錢或藥物之目的與感染愛滋病、B 型肝炎與 C 型肝炎的人從事性行為之捐贈者。(具有被愛滋病病毒、B 型

肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)

- 五、 最近 12 個月曾被裝載感染愛滋病、B 型肝炎與 C 型肝炎血液注射針紮過、或接觸開放性傷口或接觸黏膜之捐贈者。(具有被愛滋病病毒、B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)
- 六、 在最近 12 個月曾與 B 型肝炎與 C 型肝炎帶原者共同生活之捐贈者。(具有被 B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)
- 七、 在最近 12 個月曾接受非無菌器械之刺青、穿耳洞、穿臍環之捐贈者。(具有被愛滋病病毒、B 型肝炎病毒與 C 型肝炎病毒感染之風險)
- 八、 在出生 11 日後曾被診斷出臨床病毒性肝炎(包含 A 型肝炎病毒、Epstein Bar 病毒與巨細胞病毒感染引發之急性病毒性肝炎)症狀的捐贈者。
- 九、 醫療史中記載曾罹患敗血症之捐贈者。(具有被細菌感染之風險)
- 十、 疑似感染或曾被診斷感染西尼羅病毒且未延後 120 日捐贈之捐贈者。(具有被西尼羅病毒感染之風險)
- 十一、 在最近 12 個月曾接受淋病或披衣菌治療之捐贈者。(具有被細菌感染之風險)

- 十二、 已被診斷出罹患變異型庫賈氏症或任何一種類型庫賈氏症的捐贈者。(具有被人類傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十三、 已被診斷具有癡呆症或任何退化性神經性疾病之捐贈者。(具有被人類傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十四、 罹患庫賈氏症高風險性之捐贈者,如曾接受非合成腦硬膜移植或曾接受人類腦下垂體衍生生長激素注射的捐贈者。(具有被人類傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十五、 在 1980 年到 1996 年間曾在英國居住或累積停留超過 3 個月的捐贈者。(具有被變異型狂牛症/牛傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十六、 在 1980 年到 1996 年間曾在北歐或歐洲任一處所居住或累積停留超過 6 個月的美國軍人。(具有被變異型狂牛症/牛傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十七、 自 1980 年起迄今曾在英國或法國接受輸血之捐贈者。(具有被變異型狂牛症/牛傳染性海綿狀腦病變病原感染之風險)
- 十八、 其性伴侶係於 1977 年之後出生或生活於某些盛行愛滋病病毒 Group O 基因亞型的非洲國家之捐贈者。(具有被 Group O 愛滋病病毒感染之風險)

十九、 在 1977 年之後曾於前述國家接受輸血或其他血液衍生藥物治療的捐贈者。(具有被 Group O 愛滋病病毒感染之風險)

二十、 異種移植 (Xenotransplantation) 產品接受者或曾與異種移植產品接受者親密接觸之捐贈者。(具有被動物病毒感染之風險)

- **適用於執行捐贈者重大傳染病原或傳染病檢驗的實驗室基準 (Requirements Applicable to Laboratories Performing Donor Testing for RCDAD)**

執行捐贈者重大傳染病原或傳染病檢驗的實驗室亦須向 CBER 進行機構註冊，而依據 21 CFR 1271.80(c)的規定，這些實驗室須使用經 FDA 核發許可證或核准使用之體外診斷試劑進行篩檢，使用捐贈者篩檢試劑時，須注意須採用有標是可用於屍體血液篩檢之診斷試劑進行屍體血液檢驗。此外，可能須使用超過一種原理以上之診斷試劑，來進行單一重大傳染病原或傳染病檢驗，目前除了血液幹細胞與免疫樹突細胞的捐贈者可用核酸擴增技術 (Nuclear Acid Amplification Technique, NAT) 來檢驗 pool 在一起捐贈者檢體是否遭愛滋病病毒感染之外，尚無可用於其他人體細胞組織產品檢驗的 NAT 診斷試劑。

通常檢驗須執行參重複試驗 (Triplicate Testing)，只有在三次檢驗結果皆為陰性之下，始可判定合格。這些進行捐贈者重大傳染病原或傳染病檢驗的實驗室須取得臨床實驗室改善修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendment, CLIA) 認可或符合與醫療服務中心 (The Centers for Medicare & Medicaid Services,

CMS) 相當之基準，此外依據 21 CFR 1271.55(d)的規定，檢驗結果相關文件須在執行檢驗後至少留存 10 年以上。

- **檢驗 (Testing)**

檢驗須依據 21 CFR 1271.80(c) 的規定執行，以適當的降低傳染重大傳染病原或傳染病的風險，其中有關：

- 一、第一型愛滋病病毒(HIV, type 1)，須使用 FDA/CBER 核准之 Anti-HIV-1 篩檢試劑、Anti-HIV-1 與 Anti-HIV-2 之組合型試劑、HIV-1 NAT 試劑或組合型 NAT 試劑。機構若未以 FDA 核准之 Group O Antibodies 愛滋病篩檢試劑檢驗，則必須評估捐贈者遭 Group O 亞型愛滋病病毒感染之風險。
- 二、第二型愛滋病病毒(HIV, type 2)，須使用 FDA/CBER 核准之 Anti-HIV-2 篩檢試劑或 Anti-HIV-1 與 Anti-HIV-2 之組合型試劑。
- 三、B 型肝炎病毒(HBV)，須使用 FDA/CBER 核准之 B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) 篩檢試劑，以及針對 IgG 與 IgM 檢測之 Anti-HBc 試劑。
- 四、C 型肝炎病毒(HCV)，須使用 FDA/CBER 核准之 Anti-HCV 篩檢試劑，以及 HCV NAT 試劑或組合型 NAT 試劑。
- 五、梅毒螺旋體 (*Treponema pallidum*)，須使用獲得 FDA/CBER 批准之梅

毒篩檢試劑，或梅毒血清學診斷試劑。

六、人類嗜 T 淋巴球病毒 (Human T-Lymphotropic Virus, type I and II, HTLV-I/II)，富含活體白血球之人體細胞組織產品，須使用獲得 FDA/CBER 批准之 Anti-HTLV-I/II 篩檢試劑。

七、巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV)，須使用獲得 FDA 批准之 Anti-CMV IgG 與 IgM 篩檢試劑。

肆、集中化管理之醫院人體器官保存作業（**Centralizing Hospital Tissue Banking**）

- **從血庫到器官保存庫之資料追溯**

以輸血作業的追溯模式來看，從捐血者在捐血中心捐血之後，當血液從捐血者靜脈抽出再輸注入受血者身上時，實際上血液是從捐血中心領出、送至醫院血庫，再送至臨床部門使用，因此在醫院端至少會保有醫院血庫紀錄與患者病歷資料可供追溯。

但若以過去美國自屍體摘取異體組織移植之模式來看，自捐贈者至接受者之間，則至少會歷經組織摘取機構（tissue procurement agency 如保存庫或停屍間特約摘取作業中心 OPO）、組織處理機構（tissue processing facility 如保存庫）、組織運送機構（如配送公司或組織捐客 tissue broker）之後，才會送至醫院外科手術室。因此在紀錄之追溯性上，顯然較輸血複雜許多。

- **醫院器官保存庫之轉型（Hospital Tissue Bank Transformation）**

在醫院設置人體器官保存庫之管理機構，過去美國有美國血庫協會（American Association of Blood Bank, AABB）、美國器官保存庫協會（American Association of Tissue Bank, AATB）、美國眼庫協會（Eye Bank Association of America, EBAA）與聯合委員會（The Joint Commission, TJC）等民間組織與公協會，以及州政府與聯邦政府 FDA/CBER 等官方管理機構。

而一直以來，存在於美國各醫院內因移植用途所設立之人體器官保存庫，因缺少政府介入管理，從摘取端至臨床手術到醫院照護，皆呈現零散式的管理，其中涉及了供給鏈之維持、手術房維護、貯存處所管制、配送機制安排、手術服務、護理技術等，因此在醫院端配合人體細胞組織管理規範之要求，有轉型成集中化管理之必要性。

因此，以集中化管理之醫院人體器官保存作業架構思考，在人力資源方面至少須有下列各類人力之配合：

- 一、人體器官保存庫醫學主管。
- 二、血庫與其他人體器官保存庫經理級人員。
- 三、人體組織協調人員。
- 四、人體組織技術人員。
- 五、其他所有血庫之工作人員。

其中人體組織協調人員與人體組織技術人員的工作區域應與血庫相鄰。

● **人體器官保存庫集中化管理程序 (Centralized Tissue Bank Process)**

- 一、使用實驗室資訊系統進行資料追溯與追蹤考核。
- 二、建立編碼系統並整合至實驗室資訊系統，並在每產生一新產品時黏附標籤標示後再入庫貯存。

- 三、以類似血液產品管理方式監視、分派、核發人體組織。
- 四、建立需求申請單與提領條（requisition form and pick up slips）。
- 五、在血庫訓練護士與醫事技術人員。
- 六、所有庫存指令皆由保存庫所屬之護士與醫師在每次摘取組織後完成。
- 七、重新安排供應鏈使所有需求訂單能直接將人體組織運送入庫。
- 八、需針對每一供應商（包含 OPO、distributor、試藥商、設備商與儀器商）進行供應商稽核。

- **特定人體組織計劃需求**

並非所有之人體器官組織皆可以相同方式處理，例如心血管手術之同源性組織分配，與眼科手術與角膜移植計畫便不相同。而對於需庫存長時間供異體移植用的組織，其以冷凍、室溫保存、冷藏或冷凍乾燥等儲存條件等基本要求，亦與短暫貯存自體移植用組織的基本調間不同。保存庫需進行適當區別化管理。

對於集中化管理醫院人體器官保存庫運作，需要有一適當工作團隊負責經營，團隊中之醫事技術人員與護理人員及醫師，更須能團隊合作。而當須有新人體組織產品需求時，須先成立委員會並加入外科醫師與前述團隊成員，並建立新人體組織產品之規格與標準，例如有效性之科學證據、合約商之品質文件等。

而集中化管理之醫院人體器官保存庫醫學主管，需處理回收、撤銷人體組

織之事件，其亦須對於人體組織之前在感染與非感染性副作用進行研究。當在外科醫師、保存庫技術人員與手術房護士產生爭議時，醫學主管需立即前往協商處理，並於事後做成書面記錄。

最後，集中化管理之醫院人體器官保存庫需針對有嫌疑之不良反應進行調查，且須立即：

- 一、 隔離來自相同捐贈者但尚未使用之人體組織。
- 二、 通告醫院人體奇觀保存庫醫學主管。
- 三、 通告人體組織處理人員與供應商。
- 四、 確認在病患身上引發之感染類別與嚴重性。
- 五、 調查可能之院內感染。
- 六、 調查是否患者具有其他感染之風險因子。
- 七、 檢察醫院保存庫人體組織服務與手術房紀錄，是否曾中斷操作。
- 八、 執行 sentinel event-type root cause analysis。
- 九、 與人體組織供應商依同合作調查。
- 十、 針對尚未使用之同一捐贈者的異體移植用人體組織，安排適當檢驗。
- 十一、 執行矯正措施。

十二、報告調查結果。

十三、將調查摘要報告副本提供人體組織供應商，納入其品質系統參考改進。

四、心得

美國已於 2005 年 5 月 25 日正式實施 21CFR 1271 人體細胞組織產品管理規範，並在藥品、生物藥品、醫療器材與診斷試劑之外，另外建立一新註冊登記制度（21 CFR 1271, Subpart B: Registration and Listing），以將移植用單純人體組織細胞（minimally manipulated human tissues and cells, PHS 361 HCT/Ps）納入 FDA 管理，而我國面對美國實施 21 CFR 1271 後最大之衝擊，即在當這些單純人體細胞組織擬輸入國內時，衛生署相關單位無對應機制可用以管理，因 FDA 僅要求從事單純人體細胞組織相關活動之機構必須向 FDA 登記並通過 GTP 查核，但未要求該類產品須進行產品登記，亦即產品無 FDA 核發之許可證照，無法對應我國藥事法管理以藥品或醫療器材管理，然這些擬輸入國內的單純人體細胞組織在包裝、供應數量與供應模式上，實與藥品、醫療器材類產品無太大差異，與緊急醫療所需輸入之少量人體器官組織不盡相同，若以比照醫事處輸入移植用人體器官組織之辦法，卻又形同未予以管理。將此問題與講者、FDA/CBER 所屬 Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies（OCTGT）之 Ellen Lazarus 博士溝通後表示，在 FDA 的立場，對於其國內使用或輸出之人體細胞組織產品皆採相同標準管理，以單純人體細胞組織而言，不論其是否可視為量產產品，FDA 管理重點皆在製造（manufacturing）的品質與安全，即便輸入國缺乏對應管理架構，亦不影響產品安全，且輸入國管理機構可要求輸入機構提出在 FDA 登記完成、通過 GTP 查核的文件以驗證品質。由 FDA 看法反思，或許採取跟美國 FDA 類似的

思維，即不論究竟以移植用組織或商品化產品來管理，管理單位應掌握的是透過適當方式控管機構製造品質，以確保人體組織細胞使用者安全，較易跳脫目前之困境與爭議。

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 QSR 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。然自 95 年起已陸續有數起申請案擬自美國輸入移植用單純人體組織（純人體骨粉）與含人體細胞組織成份醫療器材（混合其他材料之骨粉），因我國衛生署目前仍未明確定義人體細胞組織之管理屬性，已造成管理權責與審查內容之實質困擾，因此如何研議一套可對應美國等先國家分類、亦可滿足國內管理需求之新興制度，已刻不容緩。

此外，我國人體細胞組織產品管理法規體系尚欠缺有關捐贈者合適性判定之相關細節規定，僅在 92 年公告體細胞治療人體試驗申請作業程序中，以附表方式列舉，對於執行細節無深入說明，極易導致人體試驗申請機構因未注意而忽略此一避免散布傳染病之重要關卡，而自 94 年起迄今，歷經本局第一階段 GTP

輔導訪查與第二階段正式訪查發現，捐贈者合適性判定亦確實為訪查整體缺失之首要事項。因此將來應視第二階段查核作業執行內容檢討，儘速建請權責機構增訂捐贈者合適性判定相關規定，以有效提升國內從事人體細胞組織臨床應用之安全。

五、建議

此次前往美國參加第四屆第 4 屆 FDA 人體細胞組織產品法規研習(4th FDA and the Changing Paradigm for HCT/P Regulation)，與三年前赴美參加第一屆會議相較，發現美國國內從事人體細胞組織產業的機構數量，已開始成倍數成長，雖然仍有少數機構人員不甚明瞭 FDA/CBER 公告 21 CFR 1271 人體細胞組織產品管理規範的精神與重點，且 FDA/CBER 仍持續修正公告產業指引以因應人體細胞組織產業所需，但美國迄今仍是全世界首個將人體細胞組織產品納入醫藥品管理範疇之國家，FDA/CBER 為解決產品分級分類管理之需求，更開創全球國家檢定機構之先河，建立一套以單純人體組織、生物藥品與醫療器材三者合而為一之分級管理架構，意即在傳統藥物領域的藥品與醫療器材之外，對於移植用單純人體細胞組織增設一管理機制，只管理參與處理之機構須符合 CGTP 規範，不針對單一組織、細胞進行管理。此舉令全世界各國必須儘速建立一套對應機制，以因應各國自美國輸入移植用純人體細胞組織產品時，其國內無對應產品定位及管理模式之窘境。因此，與美國比鄰而居之加拿大，其衛生部醫藥產品管理部門自 2000 年便開始著手修正其藥物食品化妝品管理法規，並於 2007 年公告新法規草案以解決對人體細胞組織產品管理之法規依據。澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Agency, TGA) 亦於 2002 年公告該國人體細胞組織產品之管理思維，原則上亦接受美國 FDA/CBER 所建立之分級分類管理精神，並以人體器官保存庫管理架構對移植用單純人體細胞組織進行管理，至於歐盟系統，其執

行委員會於 2004 年公佈用於醫療之人體細胞組織其採集、篩檢、處理、貯存、運送等之品質標準，目前亦正討論對於含有人體細胞組織成分醫療器材與生物藥品（歐盟稱之為尖端醫療醫藥品 advanced therapeutic medical products, ATMP）的管理指引，但從其相關架構來看，亦與美國建立模式相仿。

反觀國內目前現況，除衛生署醫事處已於 91 年公告人體細胞組織優良操作規範（good tissue practice, GTP）、於 92 年公告體細胞治療人體試驗申請作業程序、於 94 年 9 月起本局配合醫事處開始辦理體細胞治療人體試驗計畫細胞處理實驗室第一階段 GTP 輔導訪查並於 96 年 1 月起開始辦理體細胞治療人體試驗計畫細胞處理實驗室第二階段 GTP 規範符合性正式訪查。而衛生署藥政處亦自 95 年起因應廠商輸入申請需要，要求本局進行含有人體細胞組織成分醫療器材及移植用單純人體細胞組織之 GTP 技術文件審查，後者自 97 年起又移至衛生署醫事處收辦。此外，為配合國內器官移植與再生醫學需求，醫事處亦已依據人體器官移植條例第 14 條授權，訂定並於 95 年 2 月 3 日公告人體器官保存庫管理辦法草案，最終修正辦法預計將可於 97 年度正式公告實施，以供為未來國內人體器官保存庫時之管理依據，除血庫與人工生殖機構外，包含現行臍帶血收集貯存機構在內所有為移植目的收及保存之人體細胞組織皆需納入管理，而對輸入之移植用單純人體細胞組織，目前本局業已協助醫事處增訂相關技術資料審查準則，以作為自國外器官保存庫輸入人體組織之管理依據。至此，我國有關人體細胞組織產品管理之架構大致形成，但係以分散在各權責機關之個別管理規範與行政作業指

導之中，無整體統合之架構，相對於美國、加拿大、澳洲與歐盟針對人體細胞組織產品管理法規之研究，缺少一套能跨生物藥品、醫療器材、人體細胞組織保存等管理需求之整體性管理辦法，如此並不利與國際管理趨勢銜接，稍不留意，極易令我國此一領域之法規科學（regulatory science）落後於其他國家之後。

此外，對於細胞治療產品，究竟該以藥品管理或以醫療技術管理，目前國內仍在討論，且在各主政機關之間仍無定論，但影響所及，已開始讓生技產業機構無所適從。目前我國衛生署下架構，體細胞治療可依循醫事處系統申請新醫療技術人體試驗，且此一體系已初步建立 CMC 審查、GTP 查核與技術專家會議等管理程序，並對已核准執行計畫實施後續追蹤 GTP 查核，在提升實驗室品質與確保受試者安全等方面，業已浮現相當成效，惟此一體系不利細胞產業發展，因依據醫療法授權所執行之人體試驗係僅限患者已無其他療法可用後的最後選擇，使試驗對象受限、試驗方法無法擴大且試驗結果效益不顯著，且申請者限制為醫療機構，即便完成三階段試驗驗證安全有效後，僅能選擇技術開放，不易結合專利技術保護。而若將體細胞治療循藥政處系統申請新藥臨床試驗，則因產品之定義與屬性分類、GTP 與 CGMP 系統之調和以及體細胞治療產品如何納入藥事法管轄範圍等議題，甚至機構該如何申請，目前皆無一明確之方向，實不利國內幹細胞、組織工程等再生醫學新興生物科技領域之產業發展。

因此，參照國際經驗與研究結果，建議衛生署應責成權責機構，儘速為國內人體細胞組織產品，建置一套新管理辦法（如人體細胞組織物管理辦法），以

有效銜接目前國際間管理架構共識，並整合自上游端人體器官保存庫與輸入人體細胞組織的管理、中游端醫事處體細胞治療新醫療技術人體試驗與藥政處體細胞治療產品新藥臨床試驗的調和、GTP 與 CGMP 的統合運作、至下游端體細胞治療產品的上市前查驗登記檢驗與上市後不良反映通報等，建立完善之人體細胞組織產品管理架構與措施，才能保持我國在幹細胞應用新興領域在法規科學、技術發展與病患照護的優勢。