

# 人體器官保存庫管理現況

周清邦 翁偉雄 楊若英 陳惠芳

風險管理組

## 摘要

人體幹細胞研究與生物組織工程技術的進步，使移植用人體器官、組織與細胞之採集、篩檢、處理、儲存、培養與配送，已逐漸在許多國家發展成一種新興跨領域技術的生物科技產業，然而人體細胞組織物作為醫療產品的最大風險，來自於這些產品可能帶有傳染病病原，其次則為在處理過程中因不當操作導致污染，進而影響這些人體細胞組織物的完整性與效用。為因應使用人體細胞組織而衍生之管理需求，美國食品藥物管理局生物製劑評估研究中心已於2005年5月25日正式公告實施 Code 21 CFR 1271法案，將人體細胞組織物納入管理，並以Current Good Tissue Practice作為人體細胞組織物自採集、處理至運送等各階段的管制依據。我國為因應國際最新管理趨勢並兼顧國內產業發展管理需要，亦於98年2月正式公告「人體器官保存庫管理辦法」，其中第十二條條文規範保存庫之設置及運作，應符合人體器官、組織及細胞優良操作規範，作為國內從事人體器官、組織及細胞之研發、製造機構的管理規範。由開始接受設置申請至99年底為止共有111家人體器官保存庫提出設置申請，完成99家人體器官保存庫設置計畫審查。受理83家人體器官保存庫實地履勘申請，累積完成48家人體器官保存庫實地履勘，並有28家人體器官保存庫取得許可。為有效提升國內從事人體器官保存機構的品質，本局將持續執行人體器官保存庫符合性評鑑處理作業建立其設置登記驗證體系，以確保器官、組織及細胞接受者安全。

**關鍵詞：**人體器官保存庫、組織工程、風險

## 前言

人類在其一生中難免會經歷傷痛、意外，或因基因缺陷、體質差異等導致器官組織產生退化性疾病或功能失常，幸運者或可順利恢復健康，但仍有很多人受限於醫療技術瓶頸而無法康復甚至失去生命。因此，找到可用以重建或更換病人受損器官組織之療法，自古以來即是再生醫學(regenerative medicine)的終極目標。早自西元十六世紀義大利籍醫師Tagliacozzi，便嘗試進行以正常手臂的皮膚肌肉，來重建病患鼻部組織<sup>(1)</sup>，此後至今近四百年的時間，因應病患需求，外科醫

師建立兩種解決病人的需求的模式，其一、為摘取捐贈者器官後直接移植至患者體內以重建受損之器官組織，但異體移植引發的排斥作用，卻成為器官移植的極大困擾，而器官移植最大的問題在於其來源極為有限。其二、外科醫師將病患之需求結合化學與機械原理，以仿生工程學(bionic engineering)概念設計與人體器官結構功能相仿的義肢或替代組織<sup>(2,3)</sup>。即便在機械電子科技十分發達的二十一世紀，將仿生工程產品應用在臨床上仍有其限制，在長期使用義肢後常會發現其金屬或塑膠材質與人體組織相接處，易出現發炎反應或纖維化。而仿生工程產品更因其本質上

仍為模擬人體活組織器官之機械裝置，在功能、結構或與人體組織相容性等方面，仍與真正人體器官相距甚遠。再者仿生工程產品亦有使用年限的問題須考慮，接受移植者往往需歷經多次外科手術更換新的替代物後，才能延續其使用價值。

相形之下，純粹以生物性基質材料與活細胞組合成之生物組織產品，在人體組織相容性、功能性與構造等方面和人體之配合度，遠非仿生工程產品所能相比，於再生醫學的應用上，更有其無可取代的獨特性<sup>(2,3)</sup>。生物組織工程的發展，則以1980年代美國麻省理工學院生物系的Eugene Bell博士的研究為代表，其利用所開發出的膠原蛋白純化技術及上皮細胞(epithelial cells)、內皮細胞(endothelial cells)與纖維母細胞(fibroblasts)等多種成體細胞之體外培養技術，成功在實驗室中培養出皮膚類似物(skin-equivalent)、人工血管、人工外耳、人工膀胱等組織工程人體器官的雛形<sup>(4,5)</sup>，部份成果亦開始進行臨床測試，然而體外培養成體細胞在移植入人體後的存活率，以及如何有效誘導體外培養成體細胞皆能朝預設目標進行分化，仍為其中難以突破的關卡<sup>(6)</sup>。

近幾年來，世界各國在幹細胞領域的研究與生醫材料技術的不斷突破，顯示幹細胞實為再生醫學中，修補重建受損人體器官組織的最佳來源，而在1995至1998年間，美國科學家J. A. Thomson博士更成功在實驗室內培養出靈長類與人體胚胎幹細胞<sup>(1,7)</sup>，將運用少數原始幹細胞即可誘導分化出個體三胚層各自不同器官組織的理想向前推進一大步。幹細胞(stem cells)是一群尚未完全分化的細胞，同時具有「分裂增殖成另一個與本身完全相同的細胞(self-renew)」以及「分化為多種特定功能的體細胞(multipotency)」這兩種特性。幹細胞在高等多細胞生物由胚胎發育為成熟個體的過程中，扮演關鍵性的角色，而即便個體發育成熟後，目前研究已證實幹細胞仍然普遍存在於個體多處組織與器官中，肩負個體的各個組織、器官細胞更新及受傷修復等重任，因此將幹細胞結合組織工程技術，將使人體組織、器官的複製與再生，不再是遙遠的夢想，

或許在不久的將來，人類器官都可以在實驗室培養，需要時再植回人體，修補缺損的器官，使量身訂制「器官」不再是遙不可及之夢想。

以人用醫療產品角度而言，不論是以體細胞體外培養後植入人體的細胞治療(cell therapy)技術，或是單純移植用人體之細胞與組織，甚至是結合生物基質、人體細胞與生長因子三者為一的組織工程器官組織，皆屬於人體細胞組織物(human cell and tissue-based products)之一環，人體細胞組織物則可簡單定義為以人類自體或異體之細胞、組織或以人體細胞組織為基礎製備之產物，用於治療人類疾病的一種新興醫療產品。人體各部位之器官、組織、細胞在型態、生理特性與超微結構等方面之差異頗大，因而各種人體細胞組織物之種類與特性亦差異極大，人體細胞組織物之原料可來自病人自體或人體器官保存庫，在管理類別上，目前全球以美國為主之趨勢，傾向分為單純人體細胞組織、含有人體細胞組織成份醫療器材及含有人體細胞組織成份生物藥品等三大類，在臨床上也多以體細胞治療或組織工程產品方式應用於人體疾病治療。

目前美國在人體細胞組織物之研發數量、式樣與臨床應用等方面皆居世界之冠，而自1990年代起，已發生數起體細胞治療與基因治療臨床試驗之失敗案例，進而導致發生患者傷亡事件，因此美國藥物食品管理局(FDA)在國會、社會輿論與民間團體的壓力下，開始研議將人體細胞組織物納入管理之方案，歷經數年之努力後於1997年公告Title 21 CFR 1270法案，正式將人體細胞組織物之實驗室製程與產品安全納入FDA生物製劑評估研究中心(Center for Biological Evaluation and Research, CBER)之管理體系中<sup>(8)</sup>，CBER/FDA亦在2001年修訂Title 21 CFR 600法案<sup>(9)</sup>，正式將人體細胞組織物納入生物製劑類別來管理，此外，CBER/FDA在2005年11月公告Title 21 CFR 1271之正式版本，包含註冊列名(registration and listing)、捐贈者合適性判定(donor eligibility)與現行人體細胞組織優良操作規範(current good tissue practice, cGTP)等三大部分<sup>(10)</sup>，並自2006年5月

25日起正式實施人體細胞組織物的管理制度。CBER/FDA為因應新增管理需求，亦自Office of Blood部門另衍生出Office of Tissue與Office of Cell/Gene Therapy等二單位，除負責辦理人體細胞組織產品規格審查外，亦執行人體器官保存庫與細胞處理/製造機構之cGTP規範符合性稽查工作。

至於歐洲先進國家對於醫療用途人體細胞組織物的管理，歐州議會執行委員會2004年發佈用於人體醫療用途之人體組織與細胞標準指令(Directive 2004/23/EC of The European Parliament and of The Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells)<sup>(11)</sup>，對於機構的監督與管理機制、人體細胞與組織其捐贈、摘取、檢驗、處理、保存與配送相關之品質與最低安全性都有規定，歐盟並在2006年2月公告<sup>(12)</sup>，要求各會員國必須於2006年11月前，依據該指引完成各國國內相關立法工作。例如英國衛生部即於2004年公告人體組織法案(Human Tissue Act)<sup>(13)</sup>，以因應人體器官組織管理需求。

衛生署為因應幹細胞技術與組織工程再生醫學的臨床發展，順應國際新興管理趨勢，預防因使用人體器官保存物而導入、傳播及擴散傳染病，於98年2月公告「人體器官保存庫管理辦法」<sup>(14)</sup>，以協助機構確保其人體器官保存物未含有傳染病病原，在製造過程中未受污染，且不致因製造不當而影響人體細胞組織物效用與完整性。該辦法及其附則「人體器官、組織及細胞優良操作規範」與美國在2005年正式發佈實施之Title 21 CFR 1271法案內容類似，適用於處理與貯存所使用、設施、場所、儀器及管制措施，包括器官之採集、檢驗、標示、包裝、配送及追蹤等過程。

配合我國「人體器官保存庫管理辦法」於98年2月正式實施，以及行政院衛生署醫事處(以下簡稱醫事處)提升國內人體器官保存庫品質需求，醫事處委任前行政院衛生署藥物食品檢驗局辦理保存庫許可、展延、變更登記之審查、實地履勘及檢查有關事項。而本局亦在99年機關整合

後，持續執行人體器官保存庫及所屬細胞操作實驗室符合性查核作業，推動相關機構符合法令要求，以提升其安全與品質保障就醫民眾之安全。

## 材料與方法

人體器官保存庫設置申請，乃於確保人體器官(含組織及細胞)之品質，預防人體器官保存庫，於處理及貯存之過程導入、傳播及擴散傳染病至接受者體內，並協助保存庫確保其人體細胞組織物未含有傳染病病原，在處理過程中未受污染，且不致因不當處理而影響效用與完整性。

為達到標準化及一致化要求，依以下步驟執行：

### 一、第一階段書面審查

- (一)收到申請機構所送人體器官保存庫設置登記申請案時，先行檢視所送文件是否齊全及繳費後，依人體器官保存庫申請須知要求進行初審。
- (二)文件審查符合人體器官保存庫管理辦法及人體器官保存庫申請須知要求者，發函通知申請機構同意籌設。若無法滿足要求者，行文通知申請機構補件。
- (三)申請機構須於30日內補齊文件，並得申請展期30日(以一次為限)；未能如期補件亦未申請展期者，函復申請機構不予許可。
- (四)補件經核通過發函通知申請機構同意籌設，申請機構須於6個月內完成保存庫設置及試運轉並向本局提出申請。若補件後仍無法通過審查，則發文通知機構不予許可。

### 二、第二階段實地履勘

- (一)機構於6個月內完成保存庫設置及試運轉後，向本局提出申請。收到經本局同意籌設之第二階段實地履勘申請案時，先行檢視人體器官保存庫實地履勘申請表及所須檢附文件是否齊全後，依人體器官保存庫申請須知要求進行初審。有關標示管制、採集、貯存、配

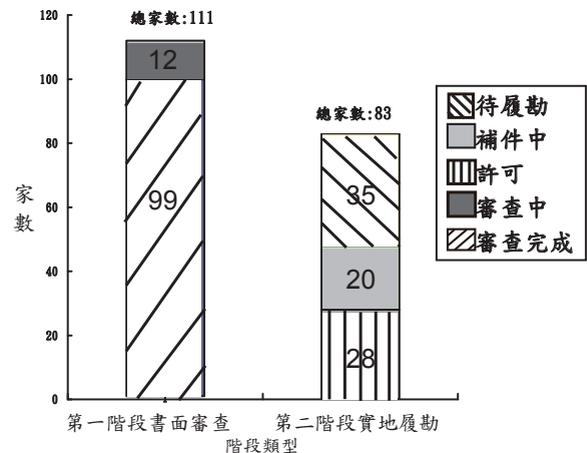
送、收受、追蹤、銷燬及捐贈者篩檢(含人體器官、組織及細胞保存前之篩檢及處理)等部分，須提供詳細作業程序文件。

- (二)文件審查符合人體器官保存庫辦法及人體器官保存庫申請須知要求者，製作「人體器官保存庫實地履勘計畫書」函送申請機構，該管縣市衛生局及醫學主管，通知實地履勘。若所送文件內容經核尙有不足者，行文通知申請機構補件。申請機構須於14日內補齊文件，如未能於期限內補件者，函覆申請機構不予許可。
- (三)實地履勘程序依「人體器官保存庫實地履勘計畫書」所載內容依序進行，針對保存庫設置是否符合設置計畫書所設計之內容進行設置，並且同時符合人體器官保存庫管理辦法要求，進行實地查核。
- (四)完成實地履勘後，於總結會議宣讀實地履勘觀察結果，並於雙方確認後，完成實地履勘訪查行程。
- (五)申請機構應於履勘後14日內，檢送缺失改善報告或計畫書申請複審，未於規定期限內完成履勘缺失改正者，本局將函覆不予許可。
- (六)收到申請機構所送實地履勘缺失改善報告或計畫書後，由各稽核員執行書面審查並決定是否尙須現場複查。若須進行現場複查者，函送申請機構，副知該管縣市衛生局及醫學主管，通知進行現場複查。針對所提缺失改善報告或計畫書所提內容，進行複查確認。完成現場複查後，於總結會議宣讀複查結果，並於雙方確認後，完成現場複查行程。
- (七)惟若無法通過複查者，發文通知機構不予許可。
- (八)經通過實地履勘者，由本局發給3年效期之許可證明。

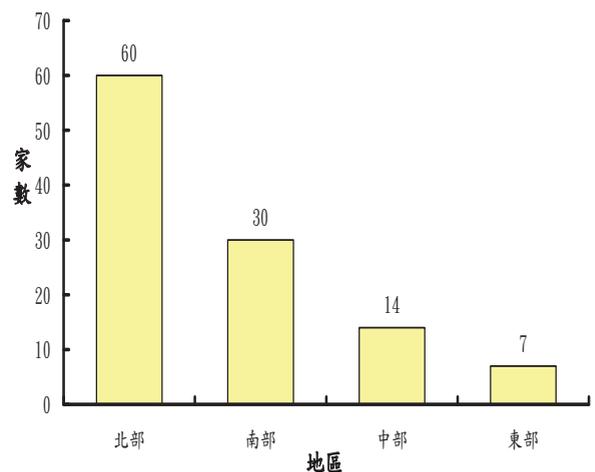
### 結果與討論

自98年2月2日衛署醫字第0980205329 號公告「人體器官保存庫管理辦法」迄至99年止，共

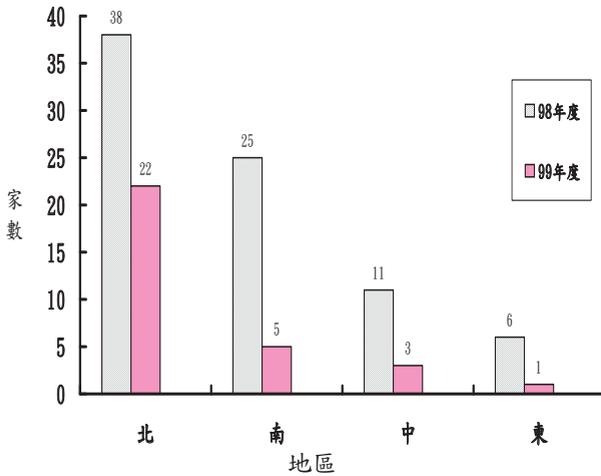
收到111件人體器官保存庫設置申請，除98年度1件不予許可外，有99件通過第一階段書面審查且83件已提出第二階段實地履勘申請，其中共有28家保存庫已經獲得許可(圖一)。以台灣北、中、南、東，四個區域比較，可以發現到北部60家、南部30家、中部14家及東部7家，保存庫申請設置之區域分布，呈現西部多於東部、北部多於其他地區之移植醫療發展現況(圖二、三)。申請設置案中60家為單一類別保存庫、51家為多類別保存庫，因管理辦法鼓勵集中化設置管理，多類別保存庫與單一保存庫費用相同。60家單一類別保存庫中，硬骨有32家、臍帶血11家、周



圖一、各階段通過案件數



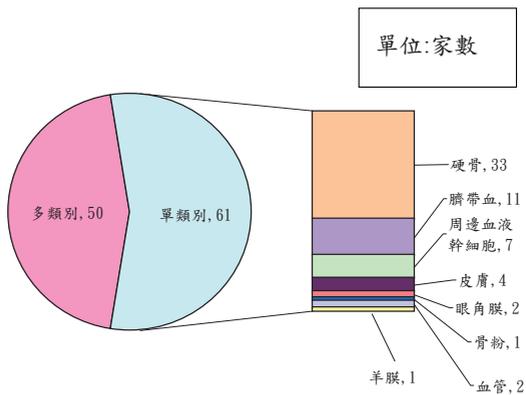
圖二、98-99年度各地區申請家數比較



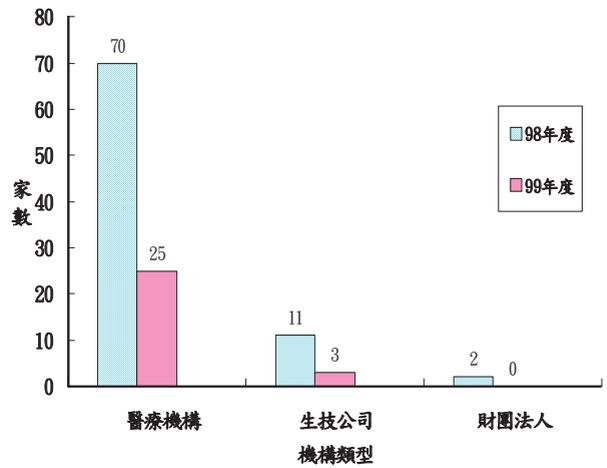
圖三、98年度與99年度各區域申請保存庫比較

邊血液幹細胞7家、皮膚4家、眼角膜2家、血管2家、骨粉1家、羊膜1家(圖四)。至99年止共28家通過許可，單一類別保存庫17家，多類別保存庫11家。將98年申請案與99年申請案比較(圖五)，可以發現第一階段書面審查98年度申請案件中，醫療機構佔70件、生技公司佔11件以及財團法人佔2件，99年度申請案件中，醫療機構佔25件、生技公司佔3件。兩年度的申請案比較，皆可以發現醫療機構申請比例較高，同時也可以發現到申請數下降，可知我國人體器官保存庫之設置已漸趨飽和，可以滿足目前台灣醫療需求。

自98年度到99年度人體器官保存庫實地履勘，所得缺失紀錄，根據其類型統計後可



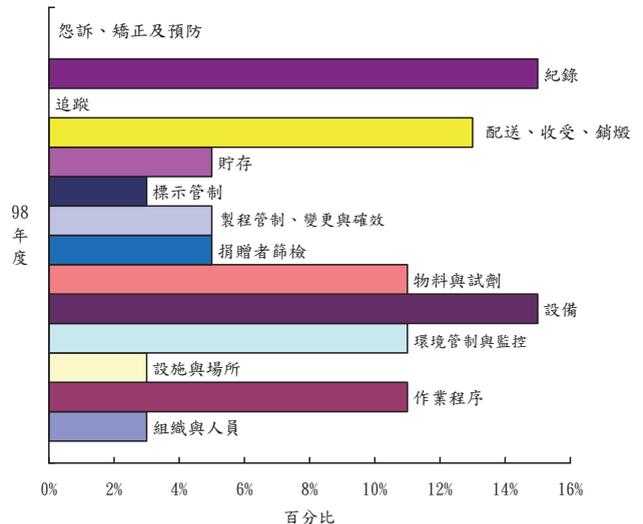
圖四、至99年單一類別人體器官保存庫分類統計



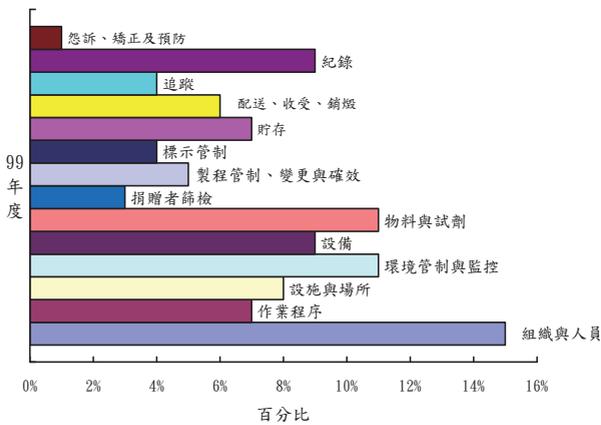
圖五、98年度與99年度申請機構類型比較

以發現，98年度設備及紀錄各佔15%；配送、收受、銷燬佔13%；作業程序、環境管制與監控以及物料與試劑各佔11%，其餘類型缺失皆在5%以下(圖六)，而在99年度則是組織與人員佔15%；環境管制與監控及物料與試劑各佔11%，其餘類型缺失皆在10%以下(圖七)。

比較98-99年間所得之缺失依類型統計，可以發現在這執行的兩年間各機構於設備、環境管制與監控、作業程序及配送、收受及銷燬，已有一定程度上的認知與瞭解以及配合。而在

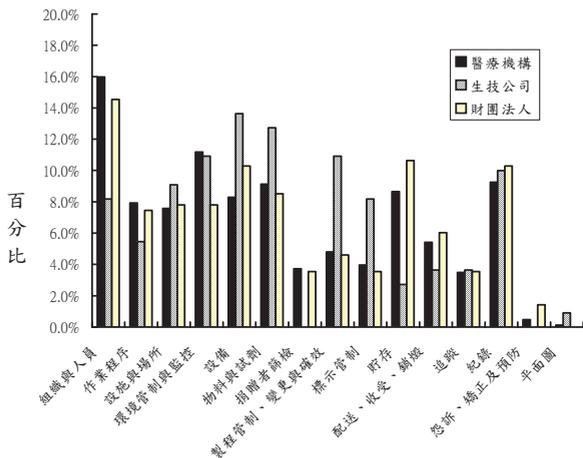


圖六、98年度實地履勘缺失統計



圖七、99年度實地履勘缺失統計

組織與人員方面，因管理辦法公告初始機構對於相關權責人員之職責認知不一，造成保存庫初設立時與管理辦法之落差導致，這方面的缺失比例隨著查核之家數增加而呈現上升趨勢。對此項缺失，應可於保存庫之後續改善得以矯正，以符合辦法要求。再依機構類型不同，進行缺失類型比較，醫療機構、生技公司以及財團法人，依據機關不同主要發生缺失的類型也不同(圖八)。醫療機構於組織與人員(16%)、環境管制(11.2%)及紀錄(9.3%)上之缺失比例較高;生技公司在於設備(13.6%)、物料與試劑(12.7%)及環境管制與製程管制(10.9%)上缺失條例比例較高;財團法人於組織與人員(14.54%)貯存

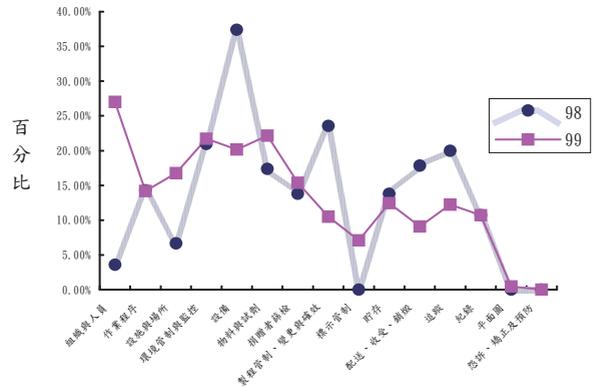


圖八、保存庫各機構歷年實地履勘缺失統計比較

(10.64%)設備與記錄(10.28%)上之缺失比例較高。

比較98-99年間所發現之缺失比例，可以發現到五種缺失類型有升高的傾向，組織與人員、物料試劑、設施與場所、標誌管制及紀錄，其餘部分缺失類型有逐漸下降之趨勢(圖九)，說明了本局執行教育訓練之成效。本局將於未來持續執行相關教育訓練，加強宣導說明以增加保存庫對於法規規範之認知。

為維護醫療用途之人體細胞組織物安全、品質與效用，並避免散佈傳染病原，將其捐贈者篩檢、採集、處理、儲存、檢驗與配送等



圖九、各年度人體器官保存庫缺失比較

程序納入品質管理系統，已成為世界各國衛生管理之重要課題，而為因應緊急醫療之無國界需求，各國對於人體器官保存庫的管理亦朝全球化調和方向前進，而台灣在此新興生物技術醫療技術與產品全球化趨勢中，亦須急起直追，以免再次落於全球化整合之外，雖然我國已自98年2月公告「人體器官保存庫管理辦法」，而目前有意投入與已經參與其中之機構與研究人員，對於辦法及人體器官、組織及細胞優良操作規範的要求，已較執行初期瞭解，但仍有許多加強與改善的空間。未來將藉辦理說明會使申請者了解相關法規規定，並藉由人體器官保存庫設置登記驗證制度之建立，使得保存庫能依循品質管理系統持續改善，以期望能有效提升國內從事人體器官、組織及細胞保存的安全與品質，確保不散佈傳染

病病原、不受微生物污染及維持產品完整與有效性，以提供增進移植病患良好的醫療品質。

### 參考文獻

1. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. and Jones, J. M. 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147.
2. Langer, R. and Vacanti, J. P. 1993. Tissue engineering. *Science* 260: 920-926.
3. Strain, A. J. and Neuberger, J. 2002. A bioartificial liver-state of the art. *Science*. 295: 1005-1009.
4. Vacanti, J. P. and Langer, R. 1999. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet* 354: s32-s34.
5. Weinberg, C. B. and Bell, E. 1986. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science* 231: 391-400.
6. Griffith, L. G. and Naughton, G. 2002. Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities. *Science* 295: 1009-1014.
7. Thomson, J. A., Kalishman, J., Golos, T. G., Durning, M., Harris, C. P., Becker, R. A. and Hearn, J. P. 1995. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 92: 7844-7848.
8. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21. Food and Drugs. Part 1270 Human Tissue Intended for Transplantation. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
9. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21. Food and Drugs, Part 600 Biological Products General. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
10. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21, Food and Drugs, Part 1271 Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services.
11. Directive 2004/23/EC of The European Parliament and of The Council. 2004. On setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal of the European Union* 7.4: 48-58.
12. EC Directive. 2006. Commission Directive 2006/17/EC. 2006. Implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as Regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissue and cells. *Official Journal of the European Union* 9.2: 40-52.
13. Human Tissue Act. 2004. Human Tissue Authority. Department of Health, UK.
14. 行政院衛生署。2009年。人體器官保存庫管理辦法。98.02.02衛署醫字第0980205329 號公告。

# The Management Status of Human Tissue Banks in Taiwan

CHING-PANG CHOU, WEI-HSIUNG WENG, RUOH-ING YANG AND  
HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management

## ABSTRACT

The progress of human stem cells research and tissue engineering has gradually boosted the recovery, screening, processing, storage, culture and distribution of human organs, tissues and cells used in transplant, into an emerging interdisciplinary biotechnological industry in many countries.

However, the biggest risk for human tissue is the introduction, transmission or spread of communicable diseases caused by improper processing. These risks affect its integrity and effectiveness. In order to fulfill the management requirement for human tissue usage, the Center for Biologics Evaluation and Research of U.S. Food and Drug Administration has formally announced Code 21 CFR 1271 on May 25, 2005, along with the current good tissue practice for administering collection, process and transport of human cells and tissues accordingly. Due to the latest international management trends and needs for domestic industry, Department of Health, Taiwan has formally announced regulations for administration on human organ bank in Feb. 2009, in which article 12: "The establishment and operation of an organ bank shall comply with the rules of good human organ, tissue and cell practice" is the guideline for establishments in research and manufacture to follow. As of the end of 2010, 111 organ banks have filed application, 99 have been reviewed, 83 have applied for on-site inspection, 48 have been inspected, and 28 have been approved. To promote the quality of establishments in human organ bank, Taiwan Food and Drug Administration will continually conduct the conformity identification process and set up the registered certification system, so as to ensure the safety for recipient to accept organs, tissues and cells.

Key words: human tissue bank, tissue engineering, risk