

103-106年度台灣人體器官組織保存庫管理現況調查

周清邦 黃守賢 傅淑卿 陳映樺 王淑芬 李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘要

隨著移植醫學以及生物組織工程技術的發展，人體細胞組織物已是再生醫學上不可或缺的一環。為配合國內生技與醫藥領域環境建構政策，行政院衛生署(現為衛生福利部)於91年12月13日公告「人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)」，供操作人體細胞組織物之執行機構遵循。另，為預防移植用人體器官(含組織、細胞)於處理及儲存時遭受交叉污染而導致公共衛生之疑慮，我國於98年2月公告「人體器官保存庫管理辦法」以規範人體器官保存庫之設置及其運作皆應符合人體器官、組織及細胞優良操作規範，截至106年底共有112家保存庫取得許可。本研究將闡明我國目前管理機制、國內保存庫管理現況，並藉由103-106年度保存庫相關資料之統計分析以辨明可能的潛在風險與改善空間。未來將持續推動該辦法之符合性評鑑及辦理品質教育訓練，繼續為我國移植用器官、組織及細胞提升品質與為安全把關，以保障國民健康。

關鍵詞：再生醫學、人體器官組織保存庫、人體細胞組織物

前言

隨著生醫研究與生物組織工程技術的進步，台灣已有能力執行各種器官移植手術，且因有很好的醫療水準以照顧術後病人而擁育良好的長期存活率⁽¹⁾，但是仍常伴隨相關問題，如器官來源供不應求以及移植後易發生不良反應等。與器官相較，人體組織物之相對來源更多、使用急迫性較低並有更廣泛的適用受贈者，然而在其採集、處理、配送與保存等過程中，亦存在更多的潛在風險，故特別需要嚴加注意其安全性與品質⁽²⁾。

自1980年代起，美國發生多起因移植用器官組織受污染或是在移植過程中因處理程序不當從而導致患者傷亡事件⁽³⁾。分析這些失敗案

例皆是由於人體器官保存庫未做好品質管控以及相關操作人員未有標準操作流程與基本篩檢步驟所導致。為預防使用已遭感染捐贈者之人體組織，避免不適當的程序處理人體組織導致組織被污染，提升其臨床安全與效用，美國食品藥物管理局(FDA)於1997年公告Title 21 CFR 1270法案，將人體細胞組織物之實驗室製程與產品安全納入其生物製劑評估研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)管理，並在2001年修訂Title 21 CFR 600法案將人體細胞組織物依生物製劑類別管理⁽⁴⁻⁵⁾。另外，FDA在2005年公告Title 21 CFR 1271，包含註冊列名(registration and listing)、捐贈者合適性(donor eligibility)評估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⁽⁶⁾，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。大體來說，美國對於人體細胞組織物之管理乃依循產品風險高低採取分級分類管理制度：一、低風險：移植用人體組織、細胞(最小程度處理之人體細胞組織產品)，須符合公共衛生服務法第361節(Section 361, Public Health Service Act⁽⁷⁾)之規定，相關機構須向FDA CBER 註冊登記與宣告處理人體組織之類別與程序，並接受FDA之GTP 規範查核；二、高風險：細胞治療產品、複合性組織工程產品等，須符合公共衛生服務法第351節(Section 351, Public Health Service Act⁽⁸⁾)有關生物製劑之規定。

而在歐洲，有關醫療用途人體細胞組織物的管理，須遵循歐盟執委會(European Commission)在2004年所發布用於醫療用途之人體組織與細胞標準指引Directive 2004/23/EC⁽⁹⁾，該指引對於機構的監督與管理機制、人體細胞與組織的捐贈、採集、檢驗、處理、保存與配送相關之品質與最低安全性加以規範，歐盟並在2006年2月公告⁽¹⁰⁾，要求各會員國必須於當年11月前依據該指引完成國內相關立法工作。此外，澳洲、加拿大、日本、韓國及新加坡等國家亦皆因應國情，各自制定了相關法規進行人體組織物的審查與管理⁽¹¹⁾。

世界衛生組織(World Health Organization, WHO)在2004年5月22日第57屆世界衛生大會中的WHA57.18決議文⁽¹²⁾中，呼籲各國主管機關應有效地監督人體細胞、組織和器官的採集、處理和移植，以確保對移植用人類材料的可究責性(accountability)和可追蹤性(traceability)，另還要融入WHO所建議和指引的規範，以符合國際上對於人體細胞、組織和器官的採集、處理和移植的實務，包括組織與細胞捐贈者合適性的最低標準。

2010年5月21日的第63屆世界衛生大會中的WHA63.22決議文⁽¹³⁾，通過了WHO的人體細胞、組織和器官移植指導原則，並呼籲各國在

制定和實施人體細胞、組織和器官捐贈和移植的政策、法律和規定時，要採用此指導原則。WHA63.22決議文中更加入對不良反應事件須收集相關資料的規定，並要求主管機關提供技術支援，以對人體細胞、組織和器官捐贈與移植的合適性和可追蹤性，發展編碼系統及相關的法律與規定。

為因應組織工程與再生醫學的臨床發展與國際管理趨勢，並預防因移植用器官不當處理而影響其有效性及安全性，我國亦於98年公告「人體器官保存庫管理辦法」⁽¹⁴⁾，規定凡以移植為目的，從事人體器官(含人體組織、細胞)及其衍生物之處理或保存，皆應依此管理辦法申請設置人體器官保存庫。管理範圍大致包括捐贈者合適性審查、病原體感染之檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝、放行及配送等過程。

為提升人體器官保存庫之品質，我國於98年2月開始辦理保存庫設置申請許可之書面審查、實地履勘、申請變更登記及許可效期展延之審查、檢查等相關事項；其後，為與時並進、落實資料之移轉追溯及簡化機構代表人或負責人之審查，於101年10月將其管理辦法與收費標準一併修正。本研究將闡明我國目前管理機制、國內保存庫管理現況，並藉由103-106年度保存庫相關資料之統計分析以辨明可能的潛在風險與改善空間。

材料與方法

為確保以移植為目的之人體器官、組織及細胞之安全與品質，預防於處理及貯存之過程導入、傳播及擴散傳染病，並避免處理過程污染或不當處理而影響其效用與完整性，凡從事人體器官(含人體組織、細胞)及其衍生物的處理或保存之法人、醫療機構及研究機構，應依人體器官保存庫管理辦法之規定，申請設置人體器官保存庫；而為達人體器官保存庫之標準

化及一致化要求，其設置申請須經過書面審查及實地履勘兩階段。在獲得許可之後，機構仍需遵守相關規定以維持保存庫之合法性。

一、書面審查

為使申請機構符合法規之要求，本署針對保存庫之人員資格、相關軟、硬體需求及設置計畫書進行書面審查，以減少機構設置前之摸索並提升效率。

首先，接獲申請案時檢核所送文件是否齊全，再依人體器官保存庫申請須知進行初審。經書面審查通過者，函復申請機構同意籌設。若無法滿足要求者，則通知申請機構於30日內補齊文件，並可申請展期30日(以一次為限)；若未能如期補件或補件後仍無法通過審查者，則函復申請機構不予許可。

申請機構接獲本署同意籌設通知後，須依照其計畫書於6個月內完成保存庫設置及試運轉，並報請本署提出第二階段實地履勘申請。

二、實地履勘

申請機構完成保存庫設置及試運轉後，應於期限內向本署提出第二階段實地履勘申請。本署收到履勘申請後，將先檢核申請表所需檢附文件是否齊備。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。

若審查文件符合需求者，本署將安排實地履勘日期並函送實地履勘計畫書至申請機構，以通知履勘時程及履勘小組之組成。若所送文件有不足者，則須於14日內補齊文件，未於規定期限內補件者，則函復申請機構不予許可。

實地履勘完成後，履勘小組將於總結會議宣讀實地履勘所觀察結果，並經雙方確認。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，本署會視需要於履勘後2

個月內進行現場複查，若未於期限內完成缺失改善者，將不予許可。通過實地履勘者，則發給3年效期之許可證明。

三、後續管理

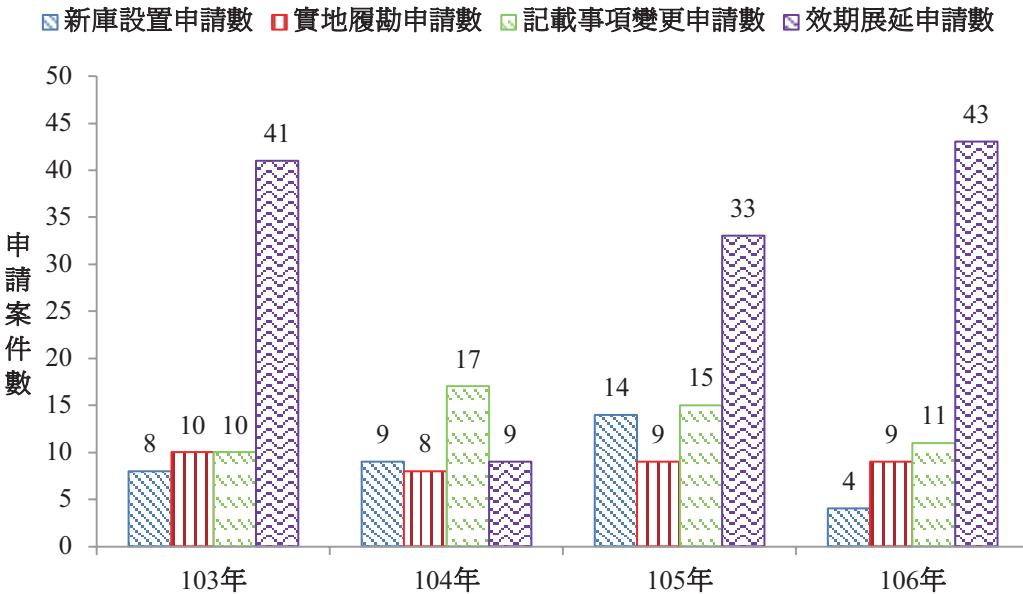
機構取得人體器官保存庫之設置許可後，應確保其保存庫之運作皆能持續符合法規要求，依據保存庫管理辦法之規定，若許可證明記載事項如機構名稱、地址、機構代表人或負責人、醫學主管及品質主管須變更時，應於事實發生30日內向本署申請變更登記。若有保存庫類別及設置地點變更時，應重新申請許可。機構應於保存庫許可證明效期屆滿前3個月申請展延，該程序類似設置申請第二階段之實地履勘，其經審查通過者，每次展延以3年為限；而當保存庫有停止營運之規劃時，亦應於3個月前檢具後續處理計畫書報本署核定。

四、統計分析

本研究將藉由分析103-106年申請情形、申請機構、保存庫地點分布與保存標的物類別，以進一步剖析台灣目前人體器官保存庫之發展現況。此外，比較新庫設置與效期展延兩階段之實地履勘結果，藉由平均缺失數目與缺失類型比率分析以了解現行保存庫運作情形並找出可能的改善空間。實地履勘平均缺失數係以學生t檢驗(Student's t-test)來做分析。

結果與討論

自98年公告「人體器官保存庫管理辦法」至106年止，本署累計受理164件保存庫設置申請案(含103 - 106年度計35件)，經第一階段書面審查後，其中156件並經實地履勘(含103 - 106年度計36件)，目前共有112家保存庫持有效期內設置許可。分析103 - 106年人體器官保存庫案件辦理情形統計(圖一)，可以發現每年



圖一、103-106年人體器官保存庫案件辦理情形統計

新庫設置申請數4 - 14件(平均 9 ± 4 件)；實地履勘申請數8 - 10件(平均 9 ± 1 件)；記載事項變更申請數10 - 17件(平均 13 ± 3 件)；效期展延申請數9 - 43件(平均 32 ± 14 件)，而以效期展延申請案為大宗占全數申請數約為50%。

分析取得許可之機構類型，醫療院所約佔79%、公司/機構(基金會)約佔21%。依照112家

保存庫類別統計(表一)發現：用於骨骼肌肉系統之硬骨、韌帶與肌腱為佔比最高的前三項，而軟骨較為次之，顯示保存庫以硬骨為最大宗，反映了硬骨移植的悠久歷史、良好發展與臨床運用之盛行⁽¹⁵⁾；用於感官系統之類別佔比居次，依序為眼角膜、羊膜、鞏膜等用於眼科治療之組織；再次者為用於造血系統之周邊血

表一、人體器官保存庫標的物庫數統計

保存標的物庫數統計					
用途別	類別	庫數	用途別	類別	庫數
骨骼肌肉系統	硬骨	66	神經系統	神經	1
	軟骨	27		造血系統	臍帶血
	韌帶	35			周邊血液幹細胞
	肌腱	35			骨髓
	骨粉	7		皮膚系統	皮膚
	筋膜	5		心臟血管系統	心瓣膜
感官系統	眼角膜	31			心包膜
	鞏膜	25			血管

註：部分保存庫貯存多種類別之保存標的物



圖二、103-106年具人體器官保存庫許可之分布圖

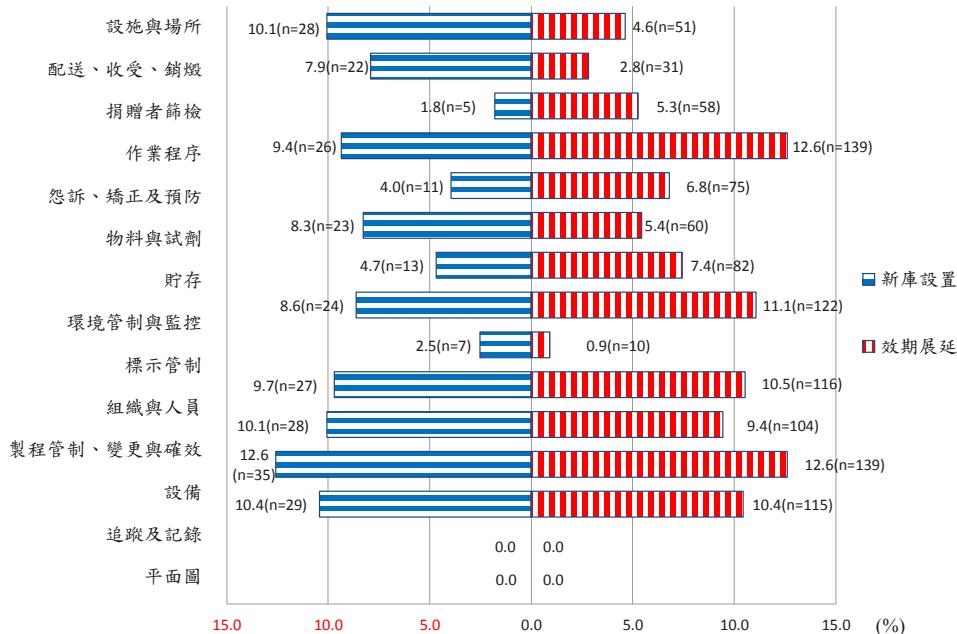
液幹細胞及臍帶血等富含幹細胞之組織，顯示這些類別組織保存庫頗具發展潛力。

表二、單類別與多類別人體器官保存庫統計

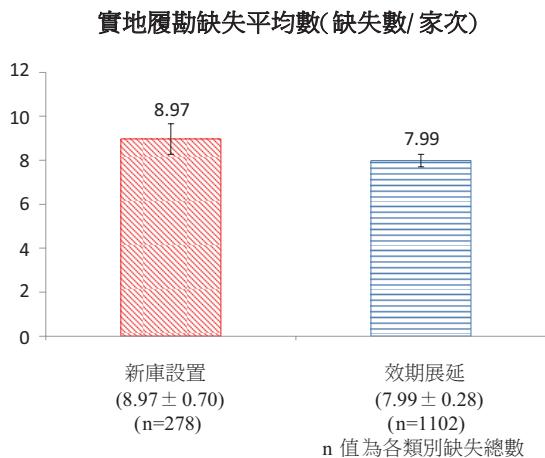
年 度	100	103	106
單類別庫數所佔百分比	47(49%)	40(40%)	42(37%)
多類別庫所佔百分比	48(51%)	62(60%)	70(63%)

此外，觀察保存庫的分布地點得知：目前除了苗栗縣、南投縣及離島地區外，台灣各縣市皆有保存庫提供移植用的組織及細胞（圖二）。其中以北部64家最多，其次為南部26家、中部16家及東部6家，顯示北部保存庫的發展仍較具規模。另一方面，因多類別與單類別保存庫之審查費收費相同，許多機構為撙節經費，便整合不同保存類別提出申請，導致多類別保存庫數量增加。雖多類別保存庫所佔比率由103年度(60%)增加至106年度(63%)看似持平，惟相較於100年度(51%)之統計(16)，保存庫設置已朝向整合管理之趨勢（表二）。

至於實地履勘缺失部分，本研究依缺失類型統計31家新庫設置履勘與138家效期展延庫之履勘缺失如圖三。將兩者進行比較，可



圖三、103-106年度31家新庫與138家效期展延庫之履勘缺失比較(n值為各類別缺失總數)



圖四、103-106年31家新庫與138家效期展延庫之
平均履勘缺失數比較(Mean ± SEM,
 $p > 0.15$ by Student's t-test)

以發現在效期展延保存庫之缺失於「設施與場所」、「配送、收受、銷毀」、「物料與試劑」及「標示管制」等項目，佔下降趨勢的前4名，顯示與設置之初相較，保存庫人員對於設施與場所的基本需求、保存物之配送收受與銷毀的管制、物料與試劑的管理以及標示管制的重要性已有相當程度的了解，並能在初次實地履勘後進行改善。但在另一方面，歷經一段時間營運，各機構於「捐贈者篩檢」、「作業程序」、「怨訴、矯正及預防」及「貯存」之前4名缺失類型比率則日漸增加，顯示保存庫人員對於捐贈者病原體檢體採檢時程、對作業程序之順從程度、發生問題之調查及缺失之矯正及預防以及保存條件及警報之相關問題仍有改善空間。為做進一步比較，分析新庫設置履勘及後續展延履勘之缺失，兩者缺失數目非常相近，未有顯著差異(圖四)，初步顯示新舊保存庫的管理品質相近。未來，將持續觀察比較同一保存庫於新庫履勘和展延履勘之缺失數，使能更客觀評估各保存庫在每一履勘項目中是持續改善、持平或惡化，以確實找出問題所在並督促改善。

缺失項目的多寡，影響的不僅是機構通過許可與否，每一個缺失都可能影響該保存庫保存之人體細胞組織物的可用性與完整性，倘處理及保存過程導致人體細胞組織物的損壞或汙染，不僅可能影響病人移植之預後狀況，更將造成捐贈者愛心的浪費。因此，除了機構需自我提升保存庫的管理強度外，未來本署亦將針對高比率缺失類型進行加強宣導與說明，使各器官保存庫能充分符合管理辦法及人體器官、組織及細胞優良操作規範之規定。

結 論

自98年人體器官保存庫管理辦法公告日起至106年止，取得設置許可之保存庫已有112家，在歷經設置申請與後續展延階段，仍可維持良好營運，除證明現今之管理措施有效外，更有賴於保存庫相關人員之持續改善與力求精進之態度。

維護移植用人體細胞組織之安全、品質與效用，已為世界各國衛生管理重點之一，且為因應緊急醫療無國界之需求，世界各國對於人體細胞組織物的管理亦朝向全球一致化，而在此趨勢中，台灣亦將繼續致力與其接軌。未來本署將持續健全人體器官保存庫管理體系，藉由定期辦理保存庫管理法規說明，使業者更加了解人體器官保存庫相關法規標準與要求，並舉辦一系列輔導研習課程，有效帶動國內相關保存庫的品質與安全之成長。此外，本署也將持續透過保存庫之許可管理，繼續全方位為國民使用之人體組織細胞把關，以不斷提升再生醫療之安全及品質。

參考文獻

- 李伯璋。2010。台灣腎臟移植現況之困境及其解決方法。臺灣醫學，53: 303-305。
- 王世仁。1996。組織庫的管理與品質管

- 控。中華民國醫院行政協會雜誌，39：43-49。
3. Kainer M.A., Linden J.V., Whaley D.N., Holmes H.T., and et. al. 2004. Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts. *N. Engl. J. Med.* 350: 2564-2571.
 4. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21. Food and Drugs, Part 1270 Human Tissue Intended for Transplantation. Office of the Federal Register, College Park, MD, USA.
 5. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21. Food and Drugs, Part 600 Biological Products: General. Office of the Federal Register, College Park, MD, USA.
 6. Code of Federal Regulations. 2006. Title 21. Food and Drugs, Part 1271 Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based Products. Office of the Federal Register, College Park, MD, USA.
 7. The 78th United States Congress, USA. 2018. Public Health Service Act, Section 361. Office of the Federal Register, College Park, MD, USA.
 8. The 78th United States Congress, USA. 2018. Public Health Service Act, Section 351. Office of the Federal Register, College Park, MD, USA.
 9. European Parliament and Council of the European Union. 2004. Setting Standards of Quality and Safety for the Donation, Procurement, Testing, Processing, Preservation, Storage and Distribution of Human Tissues and Cells. Directive 2004/23/EC. Offic. J. Eur. Un. 7: 48-58.
 10. European Parliament and Council of the European Union. 2006. Certain Technical Requirements for the Donation, Procurement and Testing of Human Tissues and Cells. Directive 2006/17/EC, Implementing Directive 2004/23/EC. Offic. J. Eur. Un. 9: 40-52.
 11. Kellathur, S.N. and Lou, H.X. 2012. Cell and tissue therapy regulation: worldwide status and harmonization. *Biologicals.* 40: 222-224.
 12. The Fifty-seventh World Health Assembly. 2004. Resolutions. WHA57.18 Human organ and tissue transplantation. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 13. The Sixty-third World Health Assembly. 2010. Resolutions. WHA63.22 Human organ and tissue transplantation. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 14. 行政院衛生署。2009。人體器官保存庫管理辦法。98.02.02衛署醫字第0980205329號公告。
 15. 張至宏、林峰輝。2002。源源不絕的骨骼銀行-談硬骨組織工程。科學發展，356: 18-21。
 16. 周清邦、周思丞、陳映樺、李明鑫等。2014。98-102年度人體器官保存庫管理現況調查。食品藥物研究年報，5: 399-405。

Management Status of Human Tissue Banks in Taiwan, 2014 - 2017

CHING-PANG CHOU, SHOU-HSIEN HUANG, SHU-CHING FU,
YING-HUA CHENG, SHU-FEN WANG AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

With the development of transplantation medicine and biological tissue engineering technology, human cells and tissues have become an indispensable part of regenerative medicine. In order to construct a friendly and healthy policy environment for the bio-industry, Taiwan Department of Health (now the Ministry of Health and Welfare), announced the Good Tissue Practice (GTP) on December 13, 2002. Also, in order to reduce the risk of using human cell, tissue, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps), and to follow international management trends, the “Regulations for Administration on Human Organ Bank” as announced by the Taiwan Department of Health in February 2009 states in Article 12 that: “The establishment and operation of human tissue bank shall comply with the rule of Good Human Organ, Tissue and Cell Practices”. In this article, we reviewed the management mechanism and current status of human tissue banks in Taiwan, and identified potential risk and problems to be improved as indicated by statistical analysis of date from 2014 to 2017. Up to the end of 2017, 112 tissue banks have been approved. TFDA will continually maintain the licensure system for human tissue banks, so as to ensure the safety of organ and tissue transplantation for recipients.

Key words: regenerative medicine, human tissue bank, HCT/Ps