

人體細胞組織物之查核管理

周清邦 翁偉雄 吳思賢 陳映樺 李明鑫 陳惠芳

食品藥物管理局風險管理組

摘 要

為預防因使用人體細胞組織物(human cell, tissue, and cellular and tissue-based products)而導入、傳播及擴散傳染病，降低使用人體細胞組織物的風險，並順應國際最新管理趨勢及兼顧國內產業發展管理需要，行政院衛生署於91年12月正式公告人體細胞組織優良操作規範(Good Tissue Practice, GTP)，作為國內從事人體細胞組織物之研發、製造機構的管理規範。並於98年2月公告人體器官保存庫管理辦法，以作為國內從事人體器官、組織及細胞之處理或保存的規範。

在體細胞治療人體試驗案GTP訪查部份，自94至100年止，共計完成64案之體細胞治療人體試驗案GTP訪查。而在人體器官保存庫部份，自98至100年止，共受理114家保存庫設置申請，並完成102家保存庫實地履勘，其中92家取得許可。未來將對體細胞治療實驗室及人體器官保存庫持續執行GTP符合性評鑑，以維護再生醫療之安全及品質。

關鍵詞：人體細胞組織物、人體細胞組織優良操作規範、細胞治療、人體器官保存庫

前 言

一、人體細胞組織物之管理趨勢

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，尋求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。

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, tissue, and cellular and tissue-based products)之一環。因此，人體細胞組織物可簡單定義為：以

人自體或異體之細胞、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⁽¹⁾。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分醫療器材及含有人體細胞組織成分生物藥品等三大類，在臨床上則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，進而導致患者傷亡事件，因此美國食品藥物管理局(FDA)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⁽²⁾，CBER/FDA亦在2001年修訂Title 21 CFR 600法案⁽³⁾，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⁽¹⁾，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。

至於歐洲先進國家對於醫療用途人體細胞組織物的管理，歐洲議會執行委員會2004年發佈用於人體醫療用途之人體組織與細胞標準指令⁽⁴⁾，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⁽⁵⁾，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)⁽⁶⁾，以因應人體器官組織管理需求。

二、我國人體細胞組織物之管理規劃

我國為因應幹細胞技術與組織工程再生醫學的臨床發展，衛生署亦順應國際新興管理趨勢，並預防因使用人體細胞組織物而導入、傳播及擴散傳染病，於91年12月公告人體細胞組織優良操作規範(GTP)⁽⁷⁾，以協助機構確保其人體細胞組織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。與美國在2005年正式發佈實施之Title 21 CFR 1271法案內容類似，我國之人體細胞組織優良操作規範，適用於製造人體細胞組織物所使用之方法、設施及管制措施，包括人體細胞組織提供者之篩檢與檢驗、人體細胞組織物之採集、處理、貯存、標示、包裝及配送等過程。

配合我國人體細胞組織優良操作規範於93年12月正式實施，行政院衛生署醫事處與前藥物食品檢驗局(以下簡稱藥檢局)開始辦理細胞處理實驗室GTP輔導訪查作業。另一方面，衛生署亦對國內常規異體移植醫療使用之人體器官保存庫，研議妥適之管理機制，並將人體細胞組織優良操作規範導入人體器官保存庫，作為品質管理之依

據，而為完善相關法制程序，醫事處依據人體器官移植條例第14條第2項之授權⁽⁸⁾，於98年2月2日公告人體器官保存庫管理辦法⁽⁹⁾。配合我國人體器官保存庫管理辦法公告實施，以及提升國內人體器官保存庫品質之迫切需求，醫事處於98年2月23日發布衛署醫字第0980205351號公告，委任前藥檢局依人體器官保存庫管理辦法辦理有關保存庫許可、展延、變更登記之審查、實地履勘及檢查等事項，行政院衛生署食品藥物管理局於99年1月1日成立後，上述2項業務已移由食管局繼續辦理。

作業程序

一、體細胞治療人體試驗案GTP訪查

為使體細胞治療人體試驗案之細胞處理實驗室符合GTP規範，於規範公告初期採分期方式規劃建置我國人體細胞組織優良操作規範(GTP)符合性查核體系，分別簡述如下：

(一)輔導期(94-95年)：執行體細胞治療人體試驗案細胞處理實驗室GTP輔導訪查作業。

(二)執行期(96-100年)：執行GTP符合性訪查作業。

訪查程序：

(一)審查受訪機構所送「國內人體細胞組織優良操作規範查核作業基本資料表」及「國內人體細胞組織優良操作規範查核作業自評表」後，由稽查員組成訪查小組並舉行訪查前會議。

(二)擬訂「國內人體細胞組織優良操作規範查核作業計畫書」，函送受訪機構，通知訪查日期、行程及訪查小組名單。

(三)依「國內人體細胞組織優良操作規範查核作業計畫書」所載行程進行訪查，訪查完畢召開訪查小組內部會議，就觀察所見充分討論達成共識。

(四)召開總結會議，告知受訪單位訪查結果並經確認後，完成機構之現場訪查。

二、人體器官保存庫設置申請

為有效提升人體器官保存庫之品質與安全，確保人體細胞組織產品符合核心宗旨：未受傳染病原感染，在製程中未遭微生物污染，以及維持人體器官、組織及細胞之完整性與有效性，規劃以分階段分級方式建立人體器官保存庫設置登記體系，相關階段規劃目標與實施措施分別簡述如下：

(一)第一階段書面審查

為使申請機構符合法規之需求，針對保存庫之人員資格、相關軟硬體需求及設置計畫進行書面審查，以減少機構設置前之摸索，提升效率，機構於通過第一階段文件審查同意籌設後，依照計畫書執行試運轉，以驗證設置之有效性及相關程序之可行性，於第二階段實地履勘。相關程序如下：

1. 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。
2. 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。
3. 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)；未能如期補件或未申請展期者，函復申請機構不予許可。
4. 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

為驗證申請機構依法設置，且落實第一階段送審計畫書執行設置及試運轉，依據辦法及第十二條有關人體器官、組織及細胞優良操作規範，執行第二階段實地履勘。相關程序如下：

1. 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。

2. 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尚有不足者，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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 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尚須現場複查。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。
7. 惟若無法通過複查者，發文通知機構不予許可。
8. 經通過實地履勘者，由本局發給3年效期之許可證明。

成果與討論

一、體細胞治療人體試驗案GTP訪查

(一)輔導期

94至95年共計完成22案之體細胞治療人體試驗細胞操作實驗室與臍帶血保存庫之輔導訪查作業。以94年訪查缺失統計(該項缺失數/全部缺失數)來看,「設備」相關缺失係訪查不符合程度比例最高者(18%),如未執行設備定期維護與校正程序、設備使用未予以記錄、未針對設備使用進行適當訓練及製程中採用不合適的設備對產品/人員/環境安全產生危害風險等。「品質計畫」相關缺失為不符合程度次高者(15%),許多試驗案之執行機構對於品質計畫未予重視,普遍缺乏品質管理系統的概念與架構,對於品質政策、品質計畫及品質手冊的撰寫亦不完整。「環境

管制與監控」與「製程管制」的相關缺失同為不符合程度第三高(9%),如被訪查機構多對潔淨實驗室之設置標準不熟悉,潔淨度等級規劃常與需求不符。此外,實驗室規劃多半未考量處理人體細胞組織時可能之生物危害,更少有實驗室將同時處理多位患者細胞組織時的有效區隔納入評估;如許多體細胞治療臨床試驗計畫書中規劃之製程與製程管制的設計,未將活細胞產品無法進行最終滅菌之特性充分納入評估,而若製程中使用抗生素,卻未於後續製程管制點查驗殘留量。另外,製程中有關產品無菌性檢查之設計,無法充分反應細胞是否遭污染(表一)。

95年延續94年輔導性訪查,各相關研究機構及單位開始對GTP有初步認知,著手建立品質管理系統與架構,並撰寫品質計畫與手冊,但「作業程序」相關缺失則為不符合程

表一、94-100年GTP輔導訪查缺失百分比

單位：%

缺失類型 \ 年度*	94	95	96	97	98	99	100
總則	0	0	0	0	0	0	0
品質計畫之建立與維護	15	4	5	1	0	0	4
組織與人員	5	1	4	4	4	8	4
作業程序	7	32	11	21	22	28	17
設施或場所	7	30	13	6	5	5	2
環境管制與監控	9	7	11	8	8	16	10
設備	18	11	15	21	22	16	13
物料與試劑	6	2	5	8	8	1	20
製程管制	9	5	10	8	8	5	7
製程變更	1	0	1	0	0	0	0
製程之確效檢查	5	0	2	3	3	1	0
標示管制	5	0	5	3	3	0	4
貯存	3	3	3	4	3	5	9
收受與配送	7	2	5	9	9	15	2
紀錄	1	3	7	4	5	0	6
追蹤	1	0	3	0	0	0	2
怨訴檔案	1	0	0	0	0	0	0
附則	0	0	0	0	0	0	0

*各年度訪查件數：94年17件、95年5件、96年15件、97年6件、98年9件、99年6件、100年6件

度最高者(32%)，如許多被訪查機構之標準作業程序制定不確實或缺漏，標準作業程序之審核、發佈與廢止未依品質計畫規定實施等。次高為設施與場所(30%)、設備(11%)及環境管制與監控(7%)(表一)。

此階段GTP符合性訪查仍係屬輔導訪查性質，並未對機構進行GTP規範之不符合事項判定。然而，若以人體細胞組織優良操作規範(GTP)各章節內容之符合性來看，則發現在94年度輔導訪查中，各計畫或機構所執行人體細胞組織物相關業務，仍有許多部份無法符合GTP規範。

(二)執行期

自96年起，對於執行體細胞治療人體試驗計畫之機構，其細胞處理實驗室進入GTP符合性訪查階段。96年共計訪查15案，在訪查缺失統計部份，設備(15%)、設施與場所(13%)、作業程序與環境管制與監控(11%)、製程管制(10%)為不符合程度最高之規範章節(表一)，此時申請機構已較輔導期具備GTP基本概念。

97年共執行6案之GTP查核。在訪查缺失統計分部份，硬體設備(25%)、作業程序(20%)、製程管制(11.7%)、物料與試劑(6.7%)為不符合度最高之類別(表一)，雖然與94、95年相比已明顯下降許多，但與96年相比有些章節缺失率卻增高(如：設備由96年15%增加至25%；作業程序由11%增加至20%)。將缺失分作軟、硬體兩部份探討，硬體缺失佔19%、軟體缺失佔81%。可能原因為97年案例大部分為新申請訪查機構，對於GTP基本觀念還尚未熟悉，或為經第一階段體細胞治療人體試驗案細胞處理實驗室GTP輔導訪查之機構，對於先前之建議事項改正未臻完善。

98年共執行9案之GTP訪查。在訪查缺失統計部份，硬體設備(31%)、作業程序(21.4%)、物料與試劑(8.2%)、製程管制(7.5%)為不符合度最高之規範章節(表一)，可能原因與體細胞治療人體試驗案申請單位大部分為首次

申請有關，以致對於GTP相關觀念還尚未熟悉。

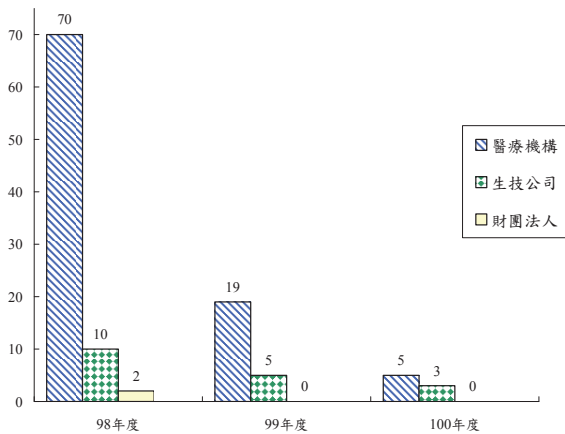
99年共計完成6案之GTP訪查。在訪查缺失統計部份，作業程序(28%)、設備(16%)、環境管制與監控(16%)為不符合度較高的類別(表一)。100年訪查缺失部份主要集中於硬體設備、作業程序、物料與試劑及製程管制等，相較其它年度，雖申請單位多為初次執行之單位，但缺失數都有降低的現象，顯示業界對於GTP概念已有基本程度上的認知，且實驗室人員接受GTP訓練及相關品質文件建立之概念也有提升。

100年完成6案之體細胞治療人體試驗案GTP訪查。在訪查缺失統計部份，物料與試劑(20%)、作業程序(17%)、設備(13%)、環境管制與監控(11%)為不符合度較高的類別(表一)。與往年相較發現，受訪機構之缺失數有減少趨勢，而在訪查過程發現，業界對於GTP符合性訪查內容及重點已有相當程度了解，本局持續推動訪查驗證體系對於提升細胞操作實驗室之品質已產生成效。

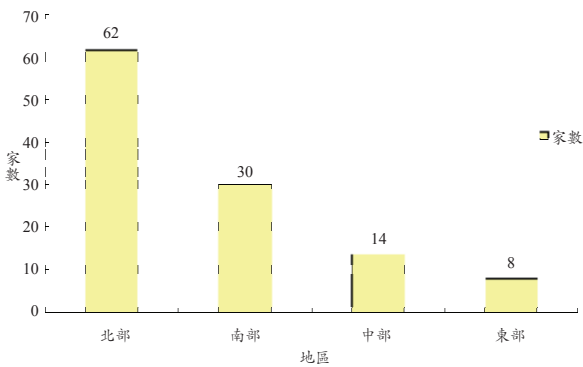
此階段GTP符合性訪查係屬正式訪查性質，在逐年訪查中發現各計畫或機構對於所執行之體細胞治療人體試驗案須符合GTP規範已有相當程度了解，訪查缺失數量亦逐年降低，惟受限於經費、人員及實驗室空間規模，仍有許多部份需待改善。

二、人體器官保存庫設置申請

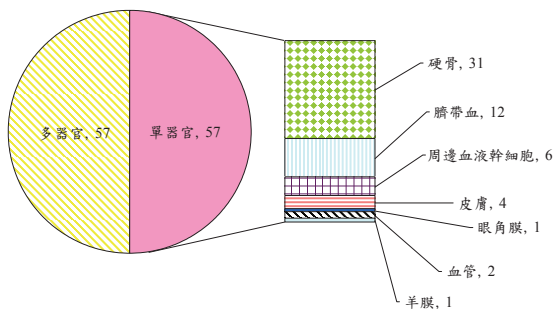
自98.02.02衛署醫字第0980205329號公告「人體器官保存庫管理辦法」迄至100年，已收114件人體器官保存庫設置申請，109件通過第一階段書面審查。114件保存庫申請案中，年度類別統計如圖一，以醫療機構申請比例較高，且申請數逐年下降，可知我國人體器官保存庫之設置，已逐漸飽和並滿足目前台灣醫療需求。以台灣北、中、南、東，四個區域比較(圖二)，可以發現保存庫之申請設置呈現北部多於南、中部多於東部。申請設置案中57家為單一類別保存庫、57家為多類別保存庫，因管理辦法鼓勵集中化設置管



圖一、98-100年度人體器官保存庫申請數統計結果



圖二、98-100年度之台灣地區人體器官保存庫分佈情形



圖三、98-100年人體器官保存庫設置申請分類統計

理，多類別保存庫與單一保存庫設置申請費用相同。57家單一類別保存庫中，硬骨有31家、臍帶血12家、周邊血液幹細胞6家、皮膚4家、眼角膜1家、血管2家、羊膜1家(圖三)。截至100年止，已

表二、98-100年人體器官保存庫實地履勘缺失百分比

單位：%

缺失類型	年度*	98	99	100
組織與人員		3	15	21
作業程序		11	7	6
設施與場所		3	8	8
環境管制與監控		11	11	8
設備		16	9	7
物料與試劑		11	11	9
捐贈者篩檢		5	3	4
製程管制、變更與確效		5	5	4
標示管制		3	4	5
貯存		5	7	9
配送、收受、銷燬		13	6	4
追蹤		0	4	6
紀錄		16	9	7
怨訴、矯正及預防		0	1	0
平面圖		0	0	0

*各年度實地履勘家數：98年度2家、99年度45家、100年度53家

完成102家保存庫實地履勘，共92家通過許可，其中單一類別保存庫45家，多類別保存庫47家。

98至100年保存庫實地履勘之缺失類型比例發現如表二，98年於設備及紀錄佔16%，配送、收受、銷毀佔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。在99年於組織與人員佔15%，環境管制與監控佔11%，其餘類型缺失皆在10%以下。而在100年於組織與人員佔21%、貯存以及物料與試劑各佔9%，其餘類型缺失皆在10%以下。依上述數據，各機構對於設備、環境管制與監控、作業程序及配送、收受、銷毀之重要性，在這執行的兩年間，已有一定程度上的認知與瞭解以及配合。而在組織與人員方面，因管理辦法公告初始，保存庫關鍵人員(醫學主管及品質主管)對於其權責認知不一，導致不符管理辦法的缺失比率較高，可於後續改善加以矯正，以符合辦法要求。本局亦將於未來之相關說明會中，加強宣導說明以減

少類似缺失之發生。

將人體細胞組織物製程有關之捐贈者篩檢、採集、處理、儲存、檢驗與配送等程序，納入品質管理系統，以維護產品之安全、品質與效用，並避免散佈傳染病病原，已成為世界各國衛生管理之重要課題。為因應緊急醫療之無國界需求，各國對於人體細胞組織物的管理亦朝全球化調和方向前進，而台灣在此新興生物醫療技術與產品全球化趨勢中，亦須急起直追，以免落於全球化整合之外。未來將多辦理說明會，使業者了解相關法規，並藉由業界輔導研習課程，有效提升國內相關機構的醫療品質與安全。

參考文獻

1. USFDA. 2006. Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products. Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs, Part 1271.
2. USFDA. 2006. Human Tissue Intended for Transplantation. Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs, Part 1270.
3. USFDA. 2006. Biological Products General. Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs, Part 600.
4. European Parliament, Council. 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.
5. European Parliament, Council. 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.
6. Department of Health, UK. 2004. Human Tissue Act.
7. 行政院衛生署。2002。人體細胞組織優良操作規範。91.12.13衛署醫字第0910078677號公告。
8. 行政院衛生署。2002。人體器官移植條例。91.07.10總統華總一義字第09100137790號令。
9. 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。

The Inspection Management of Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Products in Taiwan

CHING-PANG CHOU, WEI-HSIUNG WENG, SZU-HSIEN WU,
YING-HUA CHENG, MING-SHIN LEE AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management, FDA

ABSTRACT

The biggest risk for human cell, tissue, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) is the introduction, transmission or spread of communicable diseases caused by improper processing. These risks affect its integrity and effectiveness. In order to reduce the risk for HCT/Ps usage and to follow the latest international management trends, Department of Health, Taiwan formally announced good tissue practice (GTP) in Dec. 2002. The GTP is the guideline for establishments in research and manufacture to follow. The regulations for administration on human organ bank were then announced by Department of Health, Taiwan in Feb. 2009. It is the regulations for institutions that are engaged in the processing or preservation of human organs, tissues and cells for the purpose of transplantation to follow. Sixty-four human trials have been inspected according to GTP from 2005 to 2011. As of the end of 2011, 114 organ banks have filed application, 102 have been inspected, and 92 have been approved. To reduce the risk for HCT/Ps usage, Taiwan Food and Drug Administration will continually conduct the conformity identification process, so as to ensure the safety and quality for regenerative medicine.

Key words: human cell, tissue, and cellular and tissue-based products, good tissue practice, cell therapy, human tissue bank