

98-102年度人體器官保存庫管理現況調查

周清邦 周思丞 陳映樺 李明鑫 陳惠芳

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。為預防因使用而導入、傳播及擴散傳染病，並確保人體器官、組織及細胞不致因操作及處理而影響其完整性與有效性，因此對這些移植組織物之採集、篩檢、處理、儲存與配送，皆需要良好的管理與標準以確保使用者的安全。為因應國際管理趨勢並兼顧國內產業發展管理之需求，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，迄今已5年餘。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。截至102年底為止，本署調查報告統計有129件設置申請及120件實地履勘申請。其中，共有104家保存庫通過許可，並有20家保存庫在許可效期屆滿前完成展延。藉由歷年(98-102)設置申請情形、保存庫分布分析及實地履勘缺失統計，可知我國人體器官保存庫之運作已逐步上軌道並穩定發展。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，賡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、人體器官保存庫、人體細胞組織物

前言

器官移植(transplant)是將器官整體或局部組織、細胞自一個捐贈個體以手術方式轉移到另一受贈個體的過程。此行為之目的是期望能藉由重建或更換受損器官組織之治療，順利恢復病人健康⁽¹⁾。器官移植依其來源可分為自體移植(autograft)、異體移植(allograft)以及異種移植(xenograft)，而異體移植又可細分為活體器官移植以及屍體器官移植。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有很好的長期存活率⁽²⁾，但是仍常併隨相關問題，除器官來源供不應求以

及移植後易發生不良反應之外，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受贈者，因此在其採集、處理、配送與保存等過程中，亦存在更多的潛在風險，特別需要嚴加注意其安全性與品質⁽³⁾。

以醫療產品的角度而言，無論是將體細胞進行體外培養後植入人體內的細胞治療(cell therapy)技術，或是單純以人體之細胞或組織進行移植，甚至是結合生物基質、人體細胞與生長因子三者合一的組織工程器官組織，三者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、組織或是以人體細胞組織作

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。目前全球以美國為首之主要趨勢，傾向將人體細胞組織物分為未經或經最小處理之單純人體細胞組織、含有人體細胞組織成分之醫療器材及生物藥品等三大類；至於在臨床上，則多以體細胞治療或組織工程產品方式應用於人體疾病之治療⁽⁴⁾。

雖然美國目前在人體細胞組織物之發展應用冠居全球，但自1980年代起，美國即發生多起因移植用器官組織受汙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⁽⁵⁾。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。因此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 Biological Evaluation and Research, CBER)管理及在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⁽⁶⁻⁷⁾。另在2005年公告Title 21 CFR1271，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⁽⁸⁾，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。低風險產品，包含移植用人體器官、組織、細胞等，以源頭管制方式，透過人體器官保存庫之註冊列名與稽查，確保機構供應具安全與品質之人體器官組織物。至於高風險產品，如細胞治療產品、基因治療產品以及組織工程產品等，則需申請上市前核准，並適用所有相關查驗登記審查規範，同時必須符合Good Manufacture Practice (GMP) 製造規範以及GTP規範、進行捐贈者合適性認定。

迄今為止，全球人體細胞組織物之管理趨勢大抵與美國相仿，最小限度處理下之人體細胞組織物需以人體器官保存庫管理；而高

風險產品則多依其性質則納入藥物或醫療器材管理機制。如在歐洲，有關醫療用途人體細胞組織物的管理，即由歐盟執委會(European Commission)在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⁽⁹⁾，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加以規範，歐盟並在2006年2月公告⁽¹⁰⁾，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。在英國衛生部(Department of Health)則於2004年公告人體組織法案(Human Tissue Act)⁽¹¹⁾，以因應人體器官組織管理需求。此外，除前述之美國與歐盟，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⁽¹²⁾。

因應組織工程與再生醫學的臨床發展，並預防因移植用器官不當處理而影響其有效性及安全性。我國順應國際新興管理趨勢，於98年公告「人體器官保存庫管理辦法」⁽¹³⁾，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，皆應依人體器官保存庫管理辦法申請設置人體器官保存庫。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。

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。為與時並進、落實個人資料保護及使用者付費原則，於101年10月將其管理辦法與收費標準一併修正。

材料與方法

人體器官保存庫之設置，乃於確保人體器官、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，並協助保存機構確保其人體細胞組織物不含傳染病病原，避免處理過程污染，且不致因不當處理而影響其效用與完整性。

為達到人體器官保存庫之設置標準化及一致化要求，依規定其設置需先歷經書面審查申請及實地履勘兩階段。而在獲得許可之後，申請機構仍需依遵守相關規定以確保其法規符合性。在本研究之中，將藉由人體器官保存庫資料之統計分析，以尋找出潛在的風險與改善空間。

一、第一階段設置申請之書面審查

為使申請機構符合法規之需求，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，提升效率。

首先，在收到申請案時，本署將先檢視所送文件是否齊全，再依申請須知規範進行初審。若經文件審查符合者，本署將發函通知申請機構同意籌設。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，則本署將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相關作業後，並向本署提出第二階段實地履勘申請。

二、第二階段實地履勘

當申請機構完成保存庫設置及試運轉後，依管理辦法之規定須於期限前向本署提出第二階段實地履勘申請。在收到申請案時，本署將先檢視人體器官保存庫實地履勘申請表，並確認其所須檢附文件齊備後進行審查。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，也須提供詳細作業程序文件。

若審查文件符合規範者，本署將函送實地履勘計畫書至申請機構、該管縣、市衛生局及醫學主管，通知履勘時程及組成履勘小組成員。若所送文件有不足者，則須於14日內補齊文件，未能如期者，函覆申請機構不予許可。

實地履勘程序依實地履勘計畫書所載內容及人體器官保存庫管理辦法之規定依序進行實地查核。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，未於期限內完成者，本署將函覆不予許可。收到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再次現場複查。

惟若需複查仍無法通過者，則通知機構不予許可。經通過實地履勘者，則由本署發給3年效期之許可證明。

三、後續管理

在申請機構取得許可後，為確保保存庫之運作皆能持續符合管理要求，依據保存庫管理辦法規定，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需變更時，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三個月申請展延，該程序類似設置申請之實地履勘，其經審查通過者，每次展延以三年為限；而當保存庫有停止營運之規劃時，亦應於三個月前檢具後續處理計畫書，報本署核定。

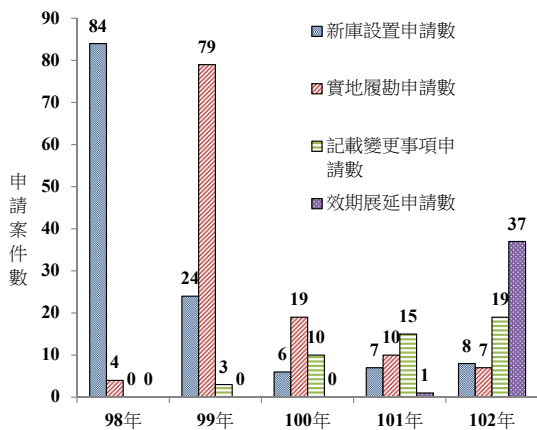
四、統計分析

本研究將藉由分析歷年申請情形、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。

結果與討論

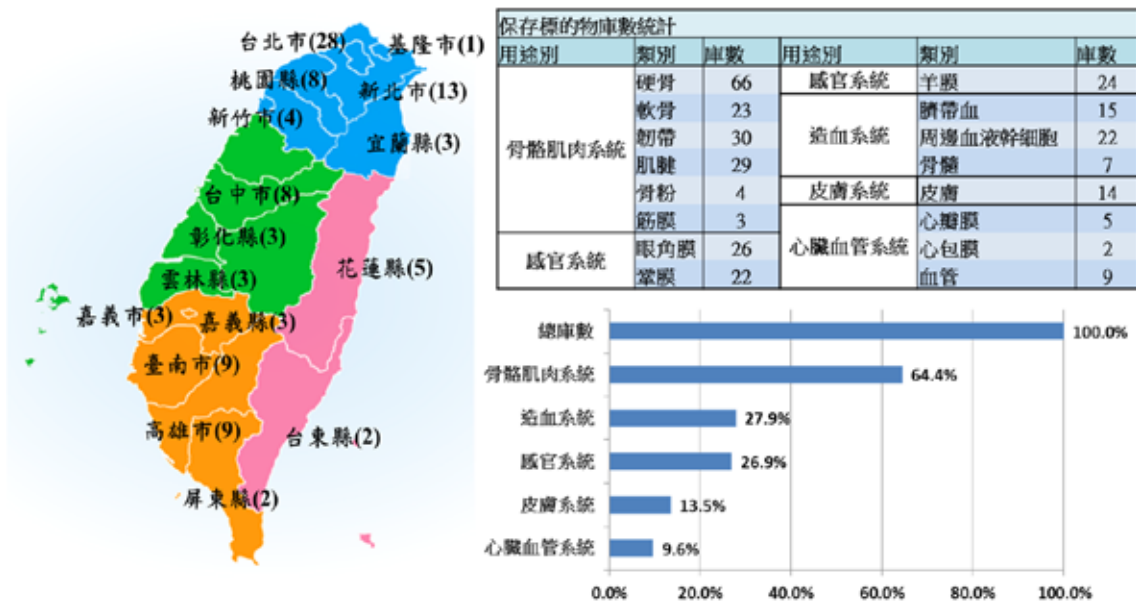
自98年「人體器官保存庫管理辦法」公告迄至102年止累計有129件設置申請及120件實地履勘申請，共有104家人體器官保存庫通過許可。分析98年至102年間設置申請情形(圖一)，可以發現申請數有逐年趨緩的趨勢，由98年84件申請案到102年8件，可知我國人體器



圖一、98-102年人體器官保存庫案件申請累計

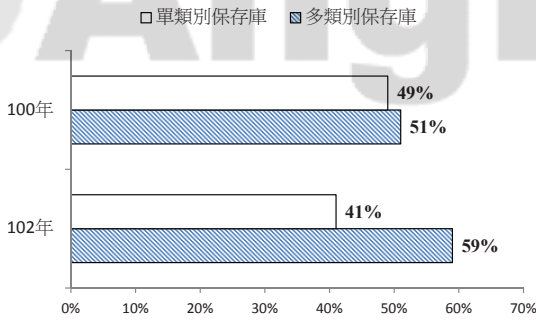
官保存庫之設置，已逐漸飽和。分析其中通過許可之保存庫來源，醫療院所約佔85%、公司/機構(基金會)約佔15%。同時比照保存庫類別統計分析結果(圖二)，佔保存庫比率前三多的類別依序為硬骨、韌帶與肌腱，顯示目前保存庫仍以醫療院所中之硬骨為最大宗，反映了硬骨移植的悠久歷史、良好發展與臨床運用之盛行⁽¹⁴⁾；次之的類別則分別為眼角膜、羊膜、鞏膜等治療眼疾之組織，以及臍帶血、周邊血液幹細胞、骨髓等富含幹細胞之類別，展現了其發展的趨勢與潛力。

另觀察保存庫的分布地點情形，由圖二可知目前除了苗栗縣、南投縣及離島地區外，台灣各縣市皆有保存庫，以提供病患安全的移植用組織器官之來源與保障。在其設置分布，以北部(57家)多於南部(26家)、中部(14家)及東部(7家)的分布，顯現出北部的發展仍較具規模。另一方面，因多類別與單類別保存庫之審查費收費標準一致，機構為節省申請經費造成多類別保存庫申請設置數量增加之效果，比較100年度多類別保存庫所佔比率(51%)與102年度比率(59%)，說明台灣之保存庫設置已有朝集中化管理之趨勢(圖三)。



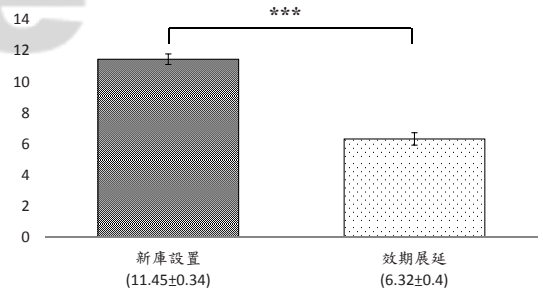
圖二、98-102年許可保存庫現況與統計分析

98-102年度人體器官保存庫管理現況調查



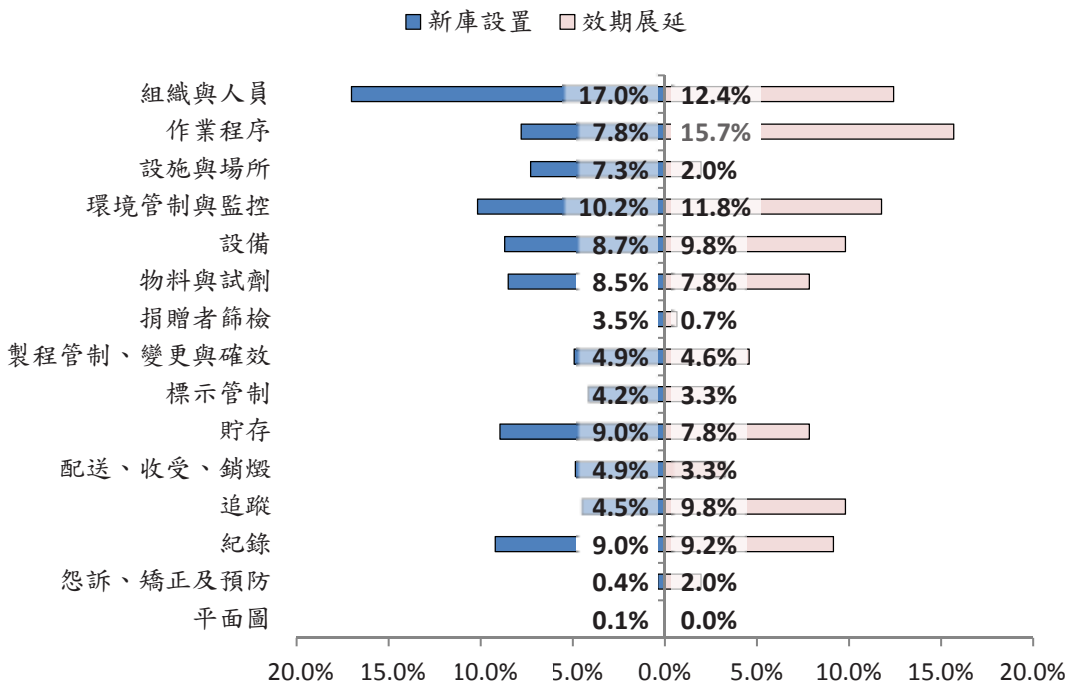
圖三、單多類別保存庫比率統計

至於實地履勘缺失統計分析部分，與新庫設置時之實地履勘相比，保存庫於效期展延時期缺失數目有顯著性地下降，展現了當初改善措施以及後續訓練宣導之成效(圖四)。為做進一步分析，本研究將缺失項目依類型分類，並統計新庫設置與效期展延之缺失如圖五。將兩者進行比較，可以發現「設施與場所」、「組織與人員」及「捐贈者篩檢」之缺失比率皆有下降的趨勢。顯示與設置之初相較下，保存庫人員對於人員職責認知、設施基本需求以及捐贈者篩選之重要性已有改善。但在另一方面，



圖四、98-102年新庫設置與效期展延之平均履勘缺失數(缺失數/家次)比較(Mean ± SEM; ***: $P < 0.005$ by Student's t -test)

歷經長期營運，各機構關於「作業程序」、「追蹤」及「環境管制與監控」之缺失類型之相對比率則日漸增加。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癒後狀況，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之外，



圖五、98-102年新庫設置與效期展延之實地履勘缺失比較

未來本署亦將針對高比率缺失類型進行加強宣導與說明。

結 論

自98年辦法公告日起至102年止，通過許可之104家保存庫已有21家許可效期即將屆滿，而效期展延申請累計已逾40件，並有20家保存庫取得展延許可，顯示現有保存庫皆確實遵行人體器官保存庫管理辦法，並在歷經三年之後仍維持良好運作與實行。

維護移植用之人體細胞組織之安全、品質與效用，已成為世界各國衛生管理之趨勢。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全球調和化，而台灣在此全球化趨勢中，需繼續致力於全球化整合。未來本署將持續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要求，並藉由業界輔導研習課程，有效提升國內相關保存庫的品質與安全。此外，本署也將持續透過保存庫之符合性評鑑，繼續全方位地為國民使用之人體組織細胞把關，以提升再生醫療之安全及品質。

參考文獻

1. 盧秀美。2005。醫護倫理學。335頁，五南圖書出版股份有限公司，台北。
2. 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。
3. 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。
4. 周清邦、翁偉雄、楊若英、陳惠芳。2011。人體器官保存庫管理現況，食品藥物研究年報，2: 51-58。
5. Kainer M. A. and *et. al.* 2004. Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts. N. Engl. J. Med. 350: 2564-2571.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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. Office J. Eur. Un. 7: 48-58.
10. 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. Office J. Eur. Un. 9: 40-52.
11. Department of Health, UK. 2004. Human Tissue Act. [<http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2004/30/contents>]
12. Kellathur, S.N. and Lou, H.X. 2012. Cell and tissue therapy regulation: worldwide status and harmonization. Biologicals 40: 222-224.
13. 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。
14. 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。

Management Status of Human Tissue Banks in Taiwan during 2009-2013

CHING-PANG CHOU, SZU-CHENG CHOU, YING-HUA CHENG,
MING-SHIN LEE AND HWEI-FANG CHENG

Division of Risk Management, FDA

ABSTRACT

Human stem cell research and tissue engineering for regenerative medicine has become more important. In order to reduce the risk of usage of 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 Department of Health (Taiwan) 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 review the management mechanism and current status of human tissue banks in Taiwan, and find potential risk and room for improvement by statistical analysis. Up to the end of 2013, 129 tissue banks have filed application, 120 have been on-site inspected and 104 have been approved. FDA will continually maintain the licensure system for human tissue banks, so as to ensure the safety for recipients to accept organs, tissues and cells.

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