

美國對於人體細胞和組織產品之管理規範

林立弘¹、劉宏恩²

¹世新大學法律學院碩士在職專班，台北，台灣

²國立政治大學法律科際整合研究所，台北，台灣

摘要

以人體組織為基礎材料的異體植入物 (allografts)，包含羊膜、皮膚、骨粉、韌帶、硬骨、軟骨……等，屬於可幫助組織再生的生物醫學材料，可運用於各式外科手術，例如骨科、神經外科、創傷、運動醫學、傷口管理、整形外科、植牙、眼科手術等。雖然，這些人體細胞和組織產品可能屬於「人體器官移植條例」第3條所定義定義的「器官」，因為依據該條規定，人體器官包括人體組織。但是，該條例原本是以無償捐贈的器官移植作為規範對象，該條例第12條並明文規定「任何人提供或取得移植之器官，應以無償方式為之」，因此，以該條例來規範這些人體細胞和組織產品的販賣與使用，似乎與該條例的立法目的不完全相符。另一方面，我國主管機關目前也並不認為這些人體細胞和組織產品屬於「醫療器材」，所以並未將之納入「藥事法」或「醫療器材管理法」的規範範圍。結果，實務上對於這些產品的管理與營業，法律上處於某種妾身不明的模糊狀態，造成業者與醫界法令遵循上的不確定性。有鑑於美國對於人體細胞和組織產品之技術發展與使用經驗，遠多於我國，相關管理經驗也較為豐富，故其法規範之脈絡與佈局，應當有值得參考之處。因此，本文以下評介美國的相關規範，供我國產官學各界參考與討論，並初步分析我國現行相關規範與美國之差異與利弊。(生物醫學 2020;13(3):196-200)

關鍵字：再生醫學、細胞、組織、產品、器官移植、醫療器材、最少程度、最小操作、無償

前言

以人體組織為基礎材料的異體植入物 (allografts)，包含羊膜、皮膚、骨粉、韌帶、硬骨、軟骨...等，屬於可幫助組織再生的生物醫學材料，可運用於各式外科手術，

例如骨科、神經外科、創傷、運動醫學、傷口管理、整形外科、植牙、眼科手術等。舉例而言，2015年發生的「八仙樂園派對粉塵爆炸事故」，當時燒燙傷病人所使用的我國皮膚庫敷皮或向國外購買進口的屍皮，便是屬於這類產品。我國目前也已有數家業者

通訊作者：劉宏恩 教授

電話：886-2-2939-3091

地址：116302 台北市文山區指南路二段 64 號

電子郵件：markliu@nccu.edu.tw

2020年3月11日來稿；2020年4月28日修改；2020年5月22日同意刊登

以製造及販賣這類人體細胞和組織產品為營業項目，而且從醫院到診所都有若干醫療機構經常使用它們的產品。

雖然，這些人體細胞和組織產品可能屬於「人體器官移植條例」第3條所定義定義的「器官」，因為依據該條規定，人體器官包括人體組織。但是，該條例原本是以無償捐贈的器官移植作為規範對象，該條例第12條並明文規定「任何人提供或取得移植之器官，應以無償方式為之」，因此，以該條例來規範這些人體細胞和組織產品的販賣與使用，似乎與該條例的立法目的不完全相符。另一方面，我國主管機關目前也並不認為這些人體細胞和組織產品屬於「醫療器材」，所以並未將之納入「藥事法」或「醫療器材管理法」的規範範圍。結果，實務上對於這些產品的管理與營業，法律上處於某種妄身不明的模糊狀態，造成業者與醫界法令遵循上的不確定性，對於我國目前推動再生醫學發展可能有所不利。有鑑於美國對於人體細胞和組織產品之技術發展與使用經驗，遠多於我國，相關管理經驗也較為豐富，故其法規之脈絡與佈局，應當有值得參考之處。因此，本文以下評介美國的相關規範，供我國產官學各界參考與討論。

美國聯邦法規對於人體細胞和組織產品的分類與管理

人體細胞和組織產品於美國法規中，係規範於聯邦法規彙編標題 21 「食品及藥物」

中的第1271部分「人體細胞、組織及以細胞或組織為基底之產品」(21 CFR Part 1271-Human Cells, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Products)。該部分底下共區分為6個子部分，子部分A為通則 (Subpart A- General Provisions)，其中第1271.3(d)條即為此類品項之名詞定義，第1271.10條則載明參照「公共衛生服務法」(Public Health Service Act, PHSA) 第361節 (Section 361) 判定何為人體細胞、組織和人細胞組織產品。子部分D規定「現行人體組織優良操作規範」(Subpart D- Current Good Tissue Practice)。其餘子部分則分別針對登記程序 (Subpart B- Procedures for Registration and Listing)、捐贈者資格 (Subpart C- Donor Eligibility)、對於人體器官保存庫機構之附加要求 (Subpart E- Additional Requirements for Establishments Described in 1271.10)、對於人體器官保存之檢查與施行 (Subpart F- Inspection and Enforcement of Establishments Described in 1271.10) 等進行定義與規範。

第1271.3(d)條定義「人體細胞、組織和人體細胞組織產品」(HCT/Ps)：人體細胞、組織及以細胞或組織為基底之產品，係指包含人體細胞或組織或由該細胞組織所組成之物，用於植入、移植、灌輸或移轉至人類接受者。此類品項包含但不限於：骨骼 (bone)、韌帶 (ligament)、皮膚 (skin)、腦膜 (dura mater)、心瓣膜

(heart valve)、眼角膜 (cornea)、周邊血或臍帶血造血幹細胞 (hematopoietic stem/progenitor cells derived from peripheral and cord blood)、可被調控的自體軟骨細胞 (manipulated autologous chondrocytes)、合成基質含上皮細胞 (synthetic matrix)、精液或其他生殖組織 (semen or other reproductive tissue)。但下列項目不視為人體細胞、組織和細胞組織產品：1. 帶有血管的移植用器官；2. 屬於21 CFR 607 及 207 規範的全血、血液成分、血液衍生產品；3. 分泌或萃取來自於人類的產品，如：乳汁、膠原蛋白、細胞因子，但精子除外；4. 最少程度處理的骨髓供同源使用，且不包含其他成分（但水分、晶體或消毒、保存、防腐劑可除外，前提是添加上述物質不會引起新的臨床安全性問題）；5. 用於製造人體細胞、組織或細胞組織產品之輔助品；6. 來自於人以外的動物細胞、組織、器官；7. 於該章 809.3 (a) 所定義之體外 (in vitro) 診療產品；8. 和器官一起被採集的血管，屬 42 CFR 121.2 中所定義係用於器官移植並標註僅用於器官移植者。

此外，「公共衛生服務法」(PHSA) 第 361 節 (Section 361) 進一步界定人體細胞、組織和細胞組織產品之要件，其主要原則即為不得過度加工與包含其他不相關之成分。人體細胞、組織和人體細胞組織產品 (HCT/Ps)，依法判定的標準為：該產品僅能在「最少程度」的條件下進行加工處理

(minimally manipulated，國內亦有譯為「最少操作」)；且此類產品僅供同源 (homologous) 使用；在製造此類產品時，該產品不得包含該細胞或組織與其他成分組成之合成物，但水分、晶體 (crystalloids)、殺菌 (sterilizing)、保存 (preserving) 或儲存 (storage) 的成份除外，前提是若該產品添加水分、晶體、殺菌劑、防腐劑或保存劑不得引起新的臨床安全問題；人體細胞和組織產品不具備系統性的效能 (systemic effect)，且其主要功能並不仰賴活細胞的代謝活動；或該類產品在自體使用 (autologous use)、一或二等血親內異體使用 (allogeneic use)、生殖使用 (reproductive use) 等條件下，始具備系統性的效能或其主要功能仰賴活細胞的代謝活動。若非符合上述要件，即將判定為醫療器材、生物製劑或藥品。

前述聯邦法規第 1271.3 (f) 條則對於「最少程度處理」(最少操作) 進行說明：1. 對於結構性組織，處理並不會改變該組織之原始相關特徵，而該組織係用於重建、修復、或置換；2. 對於細胞或非結構性組織，處理並不會改變細胞或組織的相關生物學特徵。此外，美國食品藥物管理署FDA於2017年亦發布了「人體細胞、組織及以細胞或組織為基底之產品的法規管理考量：關於『最少程度處理』與『同源使用』之產業與FDA職員用指引」(Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal

Manipulation and Homologous Use-- Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff)，來進一步界定與舉例說明前述定義。

從上述關於此類產品的定義，可看出人體細胞和組織產品仍以維持該移植標的物之天然特性為首要考量，須保留其細胞組織的原有特徵，此亦為判別其與醫療器材、藥品或生物製劑不同之區分原則。符合人體細胞和組織產品定義者，可無須走新藥申請（New Drug Application, NDA）或生物製劑申請（Biologics License Application, BLA）的法令遵循與上市途徑，但需符合現行人體組織優良操作規範（Current Good Tissue Practice, cGTP）。

針對此類產品的品質與安全管控，聯邦法規彙編標題21第1271部分的子部分D「現行人體組織優良操作規範」為其主要規範，內容包括：防止傳染病之引入、傳播、傳輸；現行優良組織操作規範之要求；豁免及替代方案；建立和維護品質計畫；人員；程序；設施；環境控制與監測；設備；供應品和試劑；採集；處理和製程管控；流程變更；流程驗證；標籤控制；貯存；收貨與配送；紀錄；追蹤及申訴文件等。

人體細胞組織來源之捐贈原則 及對使用者之合理收費

關於人體細胞和組織產品的使用，在美國仍遵循「人體器官組織禁止買賣」的原則，細胞和組織的來源必須來自捐贈。這一點在其「全國器官移植法」（National Organ Transplant Act, NOTA），以及統一州法委員會（Uniform Law Commission）所制定、各州皆已參考採用的「統一遺體捐贈法」（Uniform Anatomical Gift Act, UAGA）當中，都有明文規定。但是上述法律仍允許業者得基於：將人體細胞組織從遺體上移除、處理、保存、品管、儲藏、運送、移植或廢棄處理，而收取合理費用。亦即，雖然針對人體細胞組織的本身禁止收費，但是對於處理該人體細胞組織衍生的其他費用並不禁止合理收費。不過，目前美國法規並未清楚界定何謂「合理」（reasonable）的費用；而且，這樣的規範模式一方面要求身故者或其家人以無償捐贈的方式提供人體細胞組織，另一方面又允許業者藉由處理其捐贈的細胞組織來營利收費，這對於捐贈者來說是否合理公平，在美國醫學倫理與法律界至今仍然是個被提出討論的議題。

結論

人體細胞或組織產品，在人體組織相容性、功能性與構造、和人體之配合度等方面，與工程仿生或人造醫療器材有所不同，有其醫療應用上的重要價值。但是這類產品的最大風險，來自於其可能帶有傳染病病原，或是在處理過程中因不當操作導致污染，不但可能影響這些人體細胞組織產品的

效用，甚至可能對使用者造成健康傷害或疾病傳染，也因此各國都陸續對其業者與其應用加以管理規範。我國目前也有「人體器官移植條例」、「人體器官保存庫管理辦法」與「人體細胞與組織優良操作規範」等法規，對之加以規範。但是相對於美國以聯邦法規彙編 21 CFR 1271 的專章加以統籌規範，目前我國相關法規分散在不同規定中，且僅以「人體器官移植條例」的少部分條文為其主要法源，在規範上似乎較為欠缺體系。而且我國相關法規並不像美國法規那般，明白承認人體細胞組織可為業者的「產品」(products)，並明確定義其與醫療器材、藥品、生物製劑在法規上的區分標準，使相關產業在法規遵循上不至於因為妾身未明而無所適從，或是擔心誤觸法律界限。這可能是因為我國相關法規的法律基礎「人體器官移植條例」，原先是針對腎臟、肝臟、心臟、眼角膜.....等器官移植手術而制定，立法之初並未想像器官移植以外的人體細胞組織處理、保存與應用，可能成為一種產業。此外，美國法規對於此類產品的收費，有明文規定其得收取費用的項目依據，包括將人體細胞組織從遺體上移除、處理、保存、品管、儲藏、運送、移植或廢棄處理，而收取合理費用；但我國僅於「人體器官移植條例」第 14 條第 3 項簡略規定「人體器官保存庫保存器官，得酌收費用」，僅提及「保存」一項，可是實務上醫療院所又經常以「自費特殊材料」(自費特材)、「處置費」、「服務費」等名目向病人收費，在法規適用、名稱與性質上似乎有些混亂，適法

性亦有疑慮。以上這些問題，都值得吾人未來進一步檢視與探討。

參考文獻

1. Federal Register 2017;82:54290.
2. Thompson BM, Kendall LR. Regulating the human tissue trade. Health Care Law Mon. 2009;2009(1):2-8.
3. 周清邦、翁偉雄、楊若英、陳惠芳。人體器官保存庫管理現況。食品藥物研究年報 2011;2:51-58。